

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 8 月 23 日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60819 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 413/12,
261/14, 275/03, 413/04, 413/10, A61K 31/422, 31/42,
31/425, 31/4439, 31/5377, 31/497, A61P 43/00, 9/10,
35/00, 29/00, 13/12, 35/04, 25/00[JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目10番1号
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01173

(22) 国際出願日: 2001 年 2 月 19 日 (19.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-41922 2000 年 2 月 18 日 (18.02.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)

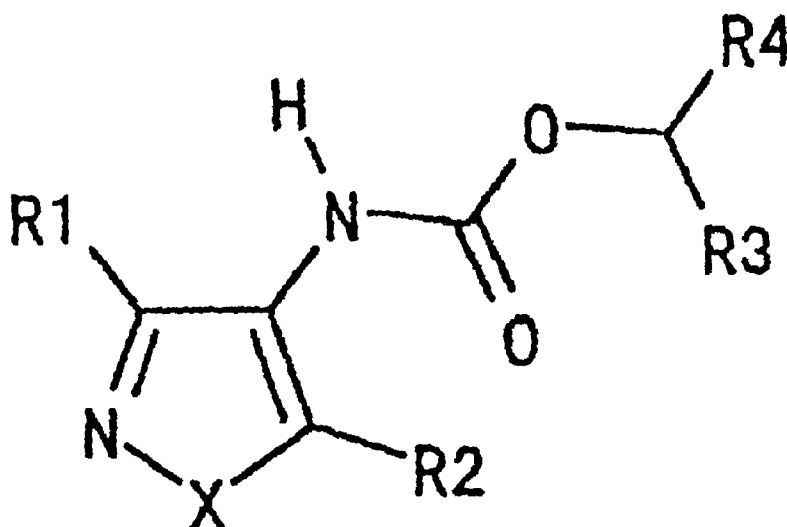
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 上野哲寛 (UENO,
Akihiro) [JP/JP]. 長尾里佳 (NAGAO, Rika) [JP/JP]. 渡辺
智子 (WATANABE, Tomoko) [JP/JP]. 太田英男 (OHTA,
Hideo) [JP/JP]. 八木幹生 (YAGI, Mikio) [JP/JP]; 〒370-
1295 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医
薬探索研究所内 Gunma (JP).(74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門
5森ビル3F Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ISOXAZOLE AND THIAZOLE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: 新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその医薬としての使用



[1]

(57) Abstract: Novel isoxazole and thiazole compounds of the general formula [1] and salts thereof; and use of both as excellent lysophosphatidic acid (LPA) receptor antagonists, wherein R1 and R2 are each optionally substituted alkyl or the like; R3 is hydrogen or the like; R4 is a group selected from the group consisting of (I) phenyl, aryl, and heterocyclic groups which may be substituted, (II) optionally substituted alkyl, and (III) optionally substituted alkenyl; and X is oxygen or sulfur, with the provisos that R3 and R4 together with the carbon atom to which they are bonded may form a cyclic structure and that when R3 is hydrogen, R4 is a group exclusive of methyl.

[続葉有]



WO 01/60819 A1



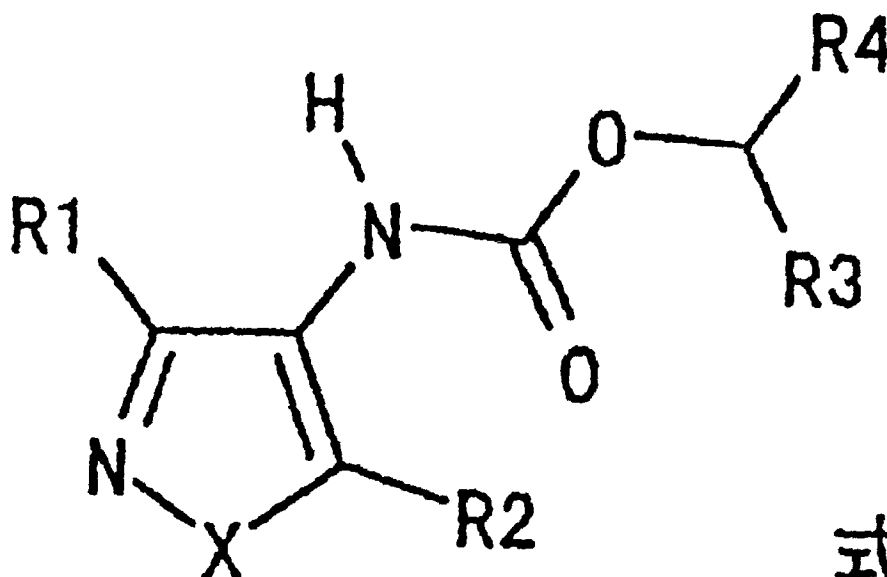
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:



式〔1〕

[式中、R1及びR2は、置換基を有してもよいアルキル基等を表し；R3は、水素原子等を表し；R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒に環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。]で表されるの新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物またはその塩、並びに、優れたリゾホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗作用を有する医薬としての使用に関する。

明 細 書

新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその医薬としての使用

技術分野

本発明は、新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物(以下アゾール化合物と称する)またはその塩に関する。本発明のアゾール化合物は、リゾホスファチジン酸 (LPA: lysophosphatidic acid) 受容体拮抗剤、並びに、細胞増殖性疾患、炎症性疾患、腎疾患、および脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤として有用である。

背景技術

リゾホスファチジン酸 (LPA) は生体内にごく微量存在する生理活性リゾリン脂質で、血小板を始めとする種々の細胞がサイトカインなど生理活性物質により刺激された時に産生遊離される(J. Biol. Chem. 270: 12949 (1995); J. Biol. Chem. 267: 10988 (1992))。従って、炎症部位や出血部位などではLPAの濃度が高まっているものと考えられている。実際に血清中には2~20 μ MのLPAが含まれていることが明らかとなっており、脳内出血モデルでは脳脊髄液中のLPA濃度が3 μ M程度にまで上昇することも報告されている(J. Neurochem. 67: 2300 (1996))。さらに最近になってヒトの動脈硬化巣病変部位でのLPAの濃度が上昇していることも報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6931 (1999))。また、腹腔内播種性卵巢癌患者の腹水中および多発性骨髄腫患者の血中LPA濃度が上昇しているという報告もある(Lipids 34: 17 (1999); Gynecol. Oncol. 98: 71 (364))。一方、LPAの作用点に関してはこれまでは不明であったが、最近になってLPA特異的細胞膜受容体がクローニングされ(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))、LPAによる種々の作用、例えば細胞増殖作用、遊走浸潤能亢進作用、血小板凝集作用などは、細胞膜受容体を介していることが明らかになってきている。細胞増殖作用に関しては、LPAは平滑筋細胞(Am. J. Physiol. 267: C204 (1994); Atherosclerosis 130: 121 (1997))、腎臓メサングウム細胞

(Clinical Sci. 96: 431 (1999))、肝臓星細胞(Biochem. Biophys. Res. Commun. 191: 675 (1998))、線維芽細胞(Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 355: 1 (1997))あるいは各種癌細胞などで報告されており、それらの細胞の異常な増殖による病態の悪化に関与することが示唆されている。また、ヒト単球系細胞では遊走能の亢進(J. Biol. Chem. 270: 25549 (1995))、繊維芽細胞でのNF- κ Bの活性化(J. Biol. Chem. 274: 3828 (1999))や細胞表面へのフィブロネクチン結合促進作用(J. Biol. Chem. 274: 27257 (1999); J Biol. Chem. 268: 23850 (1993))、癌細胞の浸潤促進作用(Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 497 (1993))などが観察されていることから、各種の炎症性疾患や癌の浸潤転移との関連性も示唆されている。さらに、LPAは神経細胞において神経突起の退縮や細胞死を引き起こすことも報告されており、特に出血時における神経細胞の傷害に関与する可能性も示唆されている(J. Neurochem. 61: 340 (1993); J. Neurochem. 70: 66 (1998))。

かかるLPAにより惹起される細胞活性化を阻害する薬剤は、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神経障害などの予防・治療につながるものと考えられるが、これまでにそのような阻害活性を有する低分子化合物の報告はない。

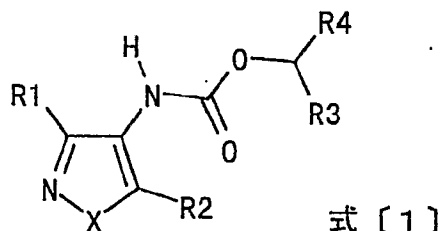
本発明は、優れたLPA受容体拮抗作用を有する新規アゾール化合物、並びにその医薬への使用を提供することを目的とする。

発明の概要

本発明者らは、LPAによって惹起される疾患を阻害する新規な薬剤を開発するために鋭意研究した結果、新規アゾール化合物がLPA受容体を介する作用を阻害することを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のものからなる。

本発明は、第1の態様において、下記の一般式〔1〕



[式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表し；

R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；

Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。]

で表されるアゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔1〕において、R1が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(I)ハロゲン原子、

(II) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8)モノー又はジールキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、

(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキルー又はアリールスルホニルアミノ基、(18)アルキルー又はアリールウレイド基、(19)アルキルオキシ―又はアリールオキシ―カルボニルアミノ基、(20)アルキルアミノ―又はアリールアミノ―カルボニルオキシ基、(21)カルボキシル基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ―又はジ―アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ―又はアリールオキシ―カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ―又はアリールアミノ―カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ―又はアリールオキシ―カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ―又はジ―アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または芳香族複素環である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔1〕において、R1が、(I)ハロゲン原子、

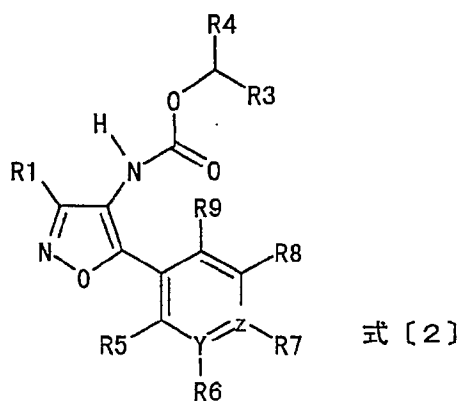
(II) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8)モノ―又はジ―アルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキルー又はアリールスルホニルアミノ基、(18)アルキルー又はアリールウレイド基、(19)アルキルオキシ―又はアリールオキシ―カルボニルアミノ基、

(20)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(21)カルボキシル基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV)モノー又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジーアルキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアリール基または芳香族複素環であり；

R₂が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI) 環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、その実施態様において、下記の一般式〔2〕



[式中、R1、R3およびR4は上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、(III)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジールキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキルー又はアリールースルホニルアミノ基、(16)アルキルー又はアリールーウレイド基、(17)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールースルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。]

で表される、アゾール化合物またはその塩を提供する。

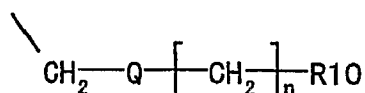
本発明は、上記の式〔2〕において、R1が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(VIX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

YおよびZが炭素原子であり；

R6およびR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕

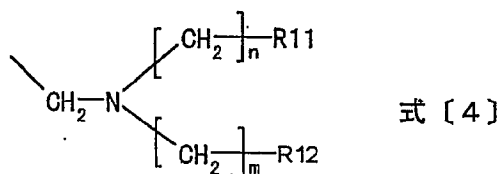


式〔3〕

〔式中、nは0～5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジールキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アシ

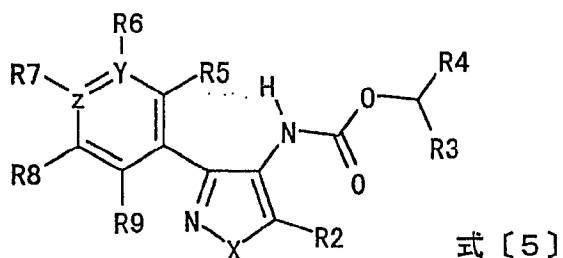
ル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式〔4〕



[式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって窒素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。]で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、別の実施態様において、下記の一般式〔5〕



[式中、R2、R3およびR4は、上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、

(III)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジールキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキルー又はアリールスルホニルアミノ基、(16)アルキルー又はアリールウレイド基、(17)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。]

で表される、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔5〕において、R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

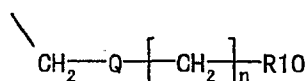
R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリ

ールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(VIX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

YおよびZがそれぞれ独立に、炭素原子であり；

R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕

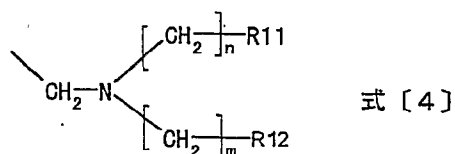


式〔3〕

[式中、nは0～5であり；

Qは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジールキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式〔4〕



[式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジールキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって窒素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。]で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔2〕または式〔5〕において、R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(VIII)アシルアミノ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基および(XXV)環状アミノ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔2〕または式〔5〕において、R4が、無置換フェニル、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニルあるいは2-フルオロフェニルである、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、第2の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有するリゾホスファチジン酸（LPA）受容体拮抗剤を提供する。

本発明は、第3の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞増殖性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第4の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第5の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する腎疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第6の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1(A～I)は、化合物103～化合物169（後記実施例103～169中）の構造を示す。

図2（A、B）は、LPAによる培養癌細胞の増殖に対する化合物115の抑制作用を示す。図2Aはヒト脳腫瘍細胞に対する抑制を示し、図2Bはヒト卵巣癌細胞に対する抑制を示す。

発明の詳細な説明

本明細書中で使用する「置換基を有してもよい」とは、該当する基が置換基を有していてもよいし、あるいは置換基を有していなくてもよいことを意味する。また、「ハロゲン化されていてもよい」とは、該当する基が少なくとも1個のハロゲン原子によって置換されていてもよいし、あるいは置換されていなくてもよいことを意味する。

本明細書中で使用する本発明に関わるハロゲン原子、種々の基および置換基は、以下のものを例示できるが、それらに限定されない。

ハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が含まれる。

アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチ

ル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシルおよびエイコシルなどの直鎖状もしくは分岐鎖状の C_{1-20} アルキル基が含まれる。

シクロアルキル基には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基が含まれる。

アルコキシ基には、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分岐鎖状の C_{1-20} アルコキシ基が含まれる。

アリール基には、たとえば、フェニル、トリル、およびナフチル基が含まれる。

アリールオキシ基には、たとえば、フェノキシ、トリルオキシ、ナフチルオキシなどのアリール-O-基が含まれる。

複素環式基には、芳香族複素環式基および非芳香族複素環式基、たとえば、アゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フテリジニル、アクリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ[1,2-*b*][1,2,4]

トリアジニルおよびキヌクリジニルなどの、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4～7員または縮合複素環式基が含まれる。

アシル基には、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどの C_{2-12} アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基が含まれる。

モノーまたはジールキルアミノ基には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ*n*-プロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチル*n*-プロピルアミノ、ブチルエチルアミノなどのモノーまたはジー直鎖もしくは分枝鎖状 C_{1-6} アルキルアミノ基が含まれる。

環状アミノ基には、たとえば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでもよい5～9員の環状アミノ基、たとえば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、イオモルホリノ基などが含まれる。

低級アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよびペンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基などが含まれる。

さらにまた、上記の一般式〔1〕、〔2〕または〔5〕において、R3とR4が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成される5～10員環構造には、たとえば置換基を有してもよい飽和されたもしくは不飽和の単環式または縮合多環式炭化水素基、あるいは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含む単環または縮合複素環式基、たとえばシクロヘキセニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基などが含まれる。

本発明の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイ

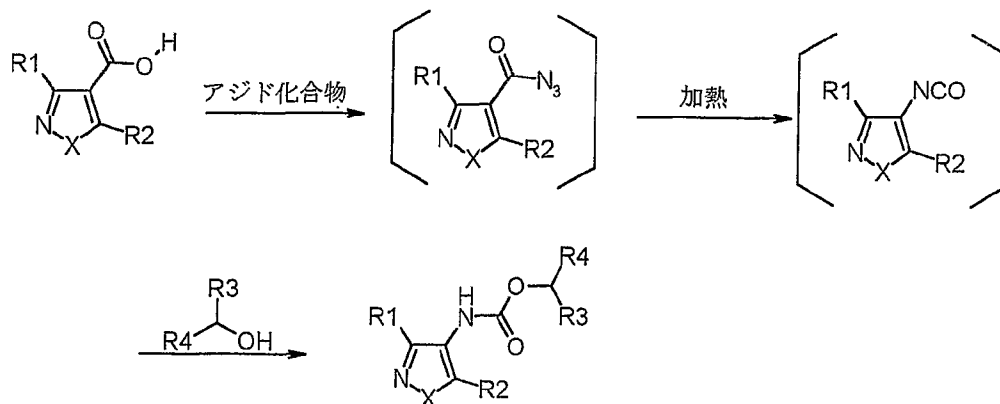
ン酸、クエン酸および酒石酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、ピリジン、グアニジン、ヒドラジンおよびキニーネなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。本発明の化合物の塩としては、好ましくは、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、スルホン酸および酒石酸などの医薬上許容されうる塩が挙げられる。

本発明のアゾール化合物の製造法を以下に説明する。

一般式〔1〕で表されるアゾール化合物は、以下の反応経路(I)に示すCurtius転移を利用して、製造することが出来る。

原料である、アゾールカルボン酸を適当な溶媒(例えばトルエン)に溶解させ、アジド化合物(例えばジフェニルリン酸アジド)を作用させイソシアナートとした後、適当なアルコールを作用させカルバメートとする方法である(反応経路(1))。

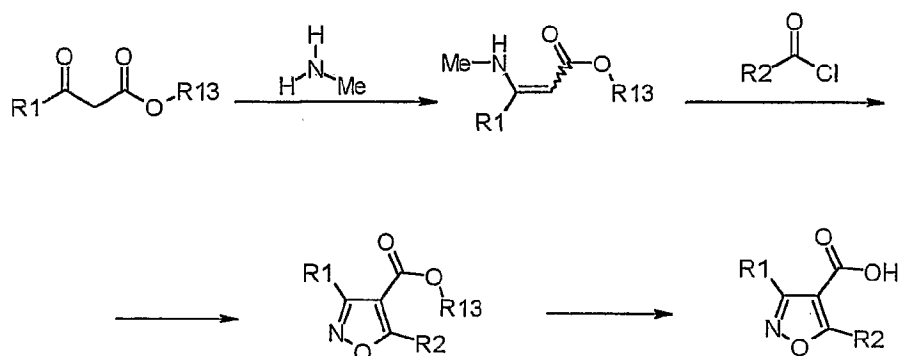
反応経路 (I)



[上記スキーム中、R1、R2、R3およびR4は上記の意味を有する。]

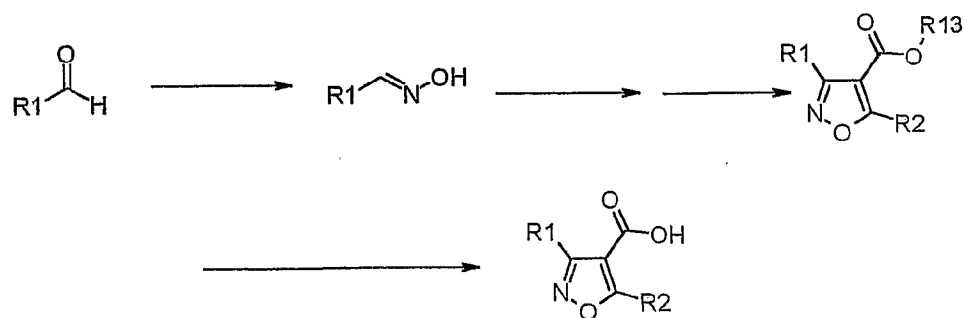
本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または下記に示す反応経路(II) (Synthesis, 1994, (9), 898～及び、Heterocycles, 1995, (41), 175～)あるいは、反応経路(III)の常法によって製造できる。

反応経路 (II)



[上記スキーム中、R1およびR2は上記の意味を有する。またR13は直鎖状あるいは分岐鎖状の低級アルキル基を表す。]

反応経路 (III)



[上記スキーム中、R1、R2およびR13は上記の意味を有する。]

本発明の化合物およびその塩はリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体の拮抗剤として有用であり、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳または末梢神経障害などの予防、治療用の薬剤として優れ

た作用を示す。なお、LPAと上記病態との関連については上記の従来技術の項に引用された文献を参照できる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法に従って、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、液体製剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴、経皮および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1mg～5000mgの範囲で、好ましくは1mg～1000mgの範囲で単回から数回に分割して投与することができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化されるが、たとえば、錠剤、散剤、顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウムおよびアルギン酸等の賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノール等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩およびラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸等の吸収剤；精製タルク、ステアリン酸塩およびポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、たとえば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセル等に充填して調製される。

液体製剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤であってもよく、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

坐剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウィテップゾール（登録商標：ダイナマイトノーベル社）等に適当な吸収促進剤を添加して使用できる。

注射剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウム等のpH調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調整するのに十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンを医薬製剤中に含有してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤または局所麻酔剤等を添加してもよい。

軟膏剤、たとえば、ペースト、クリームおよびゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤および保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、たとえば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコンおよびベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

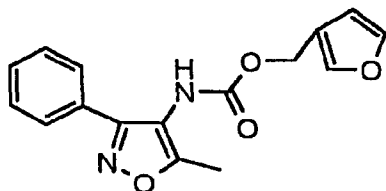
本発明を、下記の実施例を参照しながらさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はそれら実施例に限定されないものとする。本発明に関する上記説明および下記の具体例を参照するならば、当業者であれば本発明の範囲およびその

均等の範囲に含まれる種々の化合物を創製し、その効果を確認しうるはずである。よって、本発明は特許請求の範囲に規定される発明の範囲を逸脱しない限りその均等の範囲にも及ぶものとする。

実施例

実施例 1

化合物 1 : 3-フリルメチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



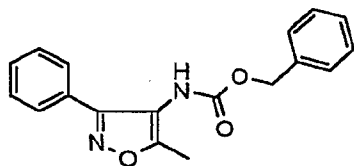
5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (50 mg) を、無水トルエン (1.0 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルリン酸アジド (81 mg)、トリエチルアミン (30 mg) をそれぞれ加え、120℃にて1時間攪拌した。室温にて放置した後、3-フランメタノール (24 mg) を加え、再び120℃にて2時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 1 (29 mg, 収率 40.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39–7.65 (5H, m), 6.23–6.47 (2H, m), 4.55–4.58 (3H, m), 1.61 (3H, s)

質量分析値 (FD-MS) 298 (M^+)

実施例 2

化合物 2 : ベンジル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



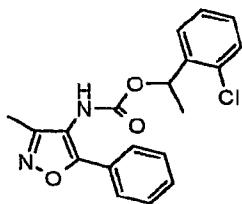
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (7H, d, $J = 6.8$), 7.39 (2H, m), 4.91 (3H, bs), 2.17 (3H, bs)

質量分析値 (ESI-MS) 309 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 3

化合物 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



アセトアルドキシム (500 mg) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、氷冷下にて、ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解させた N-ブロモサクシンイミド (1.66 g) を滴下した。0℃にて 30 分攪拌した後、ベンゾイル酢酸エチル (3.26 g) をメタノールに溶かし、さらに金属ナトリウム (700 mg) を加えたメタノール溶液を加え、そのままの温度で 1 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮を行ない、残査をヘキサノー酢酸

エチル系のカラムで精製することにより、有用中間体である、エチル 3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.45 g, 収率 74.4%) を得た。

上記反応で得られたエチル 3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.45 g) を、エタノール (45 ml)、蒸留水 (15 ml) に溶解させ、室温にて水酸化カリウム (1.3 g) を加え、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応終了後、濃縮しエタノールを除去した後、蒸留水を加え 1% 塩酸水を用いて酸性 (PH = 4) にした。これら反応溶液を、ジクロロメタンを用いて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮を行ない、残査をクロロホルム-メタノール系のカラムで精製することにより、実施例 1 で示す Curtius 反応の原料となる、3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (215 mg, 収率 16.9%) を得た。

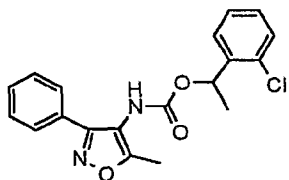
3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (70 mg) を、無水トルエン (0.7 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルリン酸アジド (89 μ l)、トリエチルアミン (58 μ l) をそれぞれ加え、120℃にて 1 時間攪拌した。室温にて放置した後、2-クロロ- α -メチルベンジルアルコール (46 μ l) を加え、再び 120℃にて 2 時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 3 (18 mg, 収率 14.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.00–7.85 (9H, m), 6.15–6.25 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 356 (M⁺)

実施例 4

化合物 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



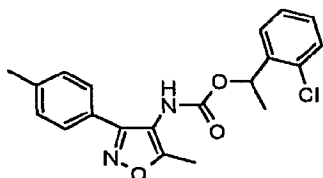
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.25–7.80 (9H, m), 6.19 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.52–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 356 (M^+)

実施例 5

化合物 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 を得た。

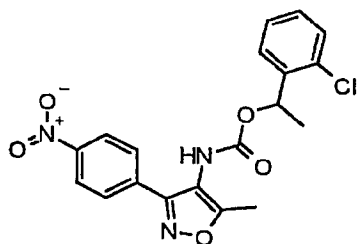
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.70 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.50–1.64 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 371 (M^+)

実施例 6

化合物 6 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

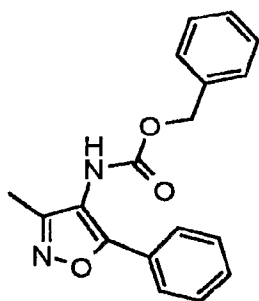


実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 を得た。

質量分析値(FD-MS) 401 (M^+)

実施例 7

化合物 7 : ベンジル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 を得た。

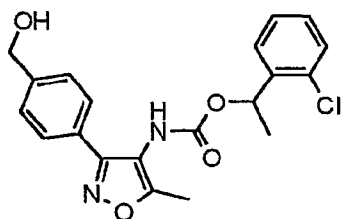
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40–7.80 (10H, m), 6.00 (1H, bs), 5.22 (2H, s), 2.27 (3H, s)

質量分析値(FD-MS) 308 (M^+)

実施例 8

化合物 8 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]

ル]-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



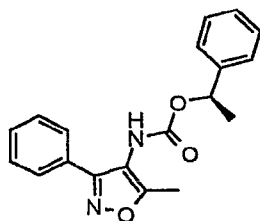
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.70 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.96 (1H, bs), 4.73 (2H, s), 2.39 (3H, s), 1.50–1.78 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 386 (M^+)

実施例 9

化合物 9 : (1R)-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



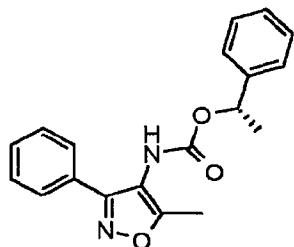
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.70 (10H, m), 5.85 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.58 (3H, bs) 質量分

析値(FD-MS) 322 (M^+)

実施例 10

化合物 10 : (1S)-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

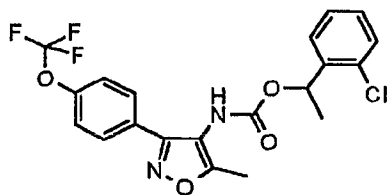


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.70 (10H, m), 5.85 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.58 (3H, bs) 質量分析値(FD-MS) 322 (M^+)

実施例 11

化合物 11 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



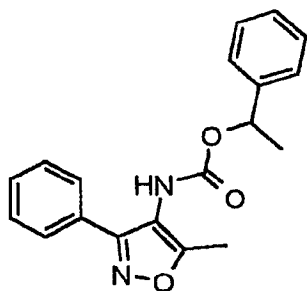
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 11 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.41 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 440 (M^+)

実施例 1 2

化合物 1 2 : 1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



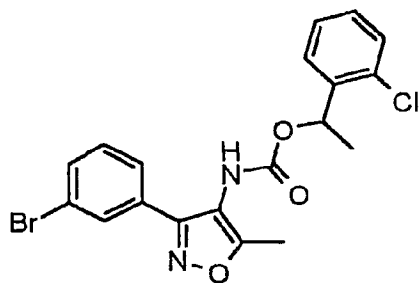
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.70 (10H, m), 5.85 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 1.52–1.66 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 322 (M^+)

実施例 1 3

化合物 1 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-ブロモフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



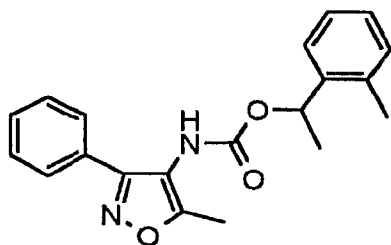
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 13 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.85 (1H, s), 7.26–7.60 (7H, M), 6.18 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 436 (M^+)

実施例 14

化合物 14 : 1-(2-メチルフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



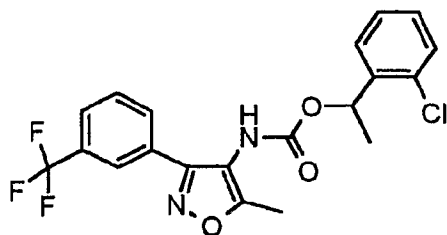
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 14 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.70 (9H, m), 6.05 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.54 (3H, bs)

質量分析値(FD-MS) 336 (M^+)

実施例 15

化合物 15 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



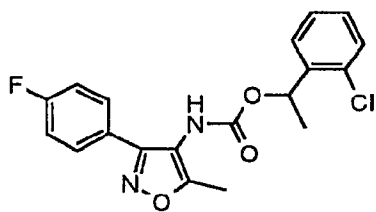
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 15 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20–7.58 (5H, m), 6.19 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 2.42 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 424 (M^+)

実施例 16

化合物 16 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



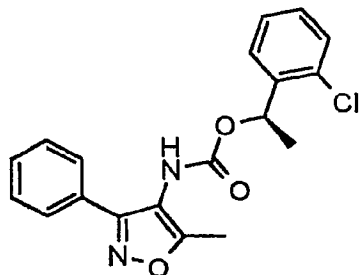
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 16 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.07–7.70 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.85 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 374 (M^+)

実施例 17

化合物 17 : (1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



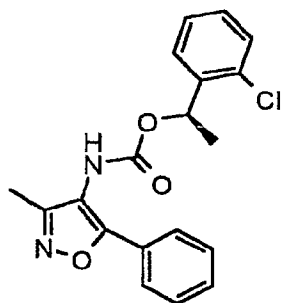
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 17 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.72 (9H, m), 6.19 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.41 (3H, s), 1.52–1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 356 (M^+)

実施例 18

化合物 18 : (1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

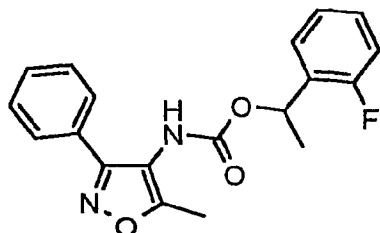


実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 18 を得た。

質量分析値(FD-MS) 356 (M^+)

実施例 19

化合物 19 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



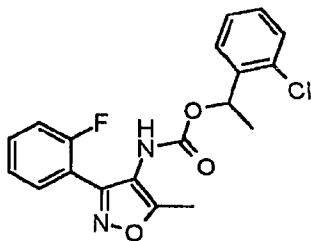
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 19 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.80–7.70 (9H, m), 6.08 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341, 342 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 20

化合物 20 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 20 を得た。

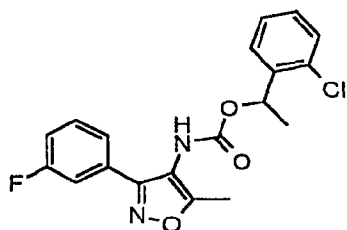
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.16–7.65 (8H, m), 6.05–6.15 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.50–1.58

(3 H, m)

質量分析値(FD-MS) 374 (M^+)

実施例 2 1

化合物 2 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



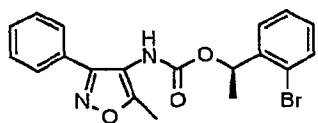
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.50 (8 H, m), 6.18 (1 H, bs), 5.89 (1 H, bs), 2.40 (3 H, s), 1.50–1.65 (3 H, m)

質量分析値(FD-MS) 374 (M^+)

実施例 2 2

化合物 2 2 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2 2 を得た。

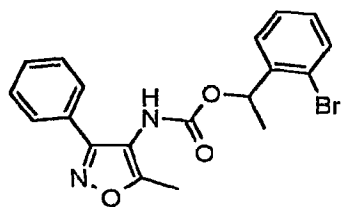
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.75–7.70 (9 H, m),

6.06 (1H, bs), 5.81 (1H, bs), 2.33 (3H, s), 1.20-1.70 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 400, 402 (M^+)

実施例 23

化合物 23: 1-(2-ブロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



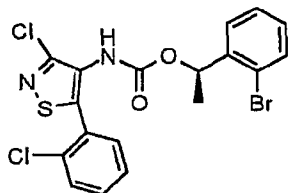
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 23 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.80-7.70 (9H, m), 6.11 (1H, bs), 5.86 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 1.45-1.62 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 403 ($M^+ + 1$)

実施例 24

化合物 24: (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



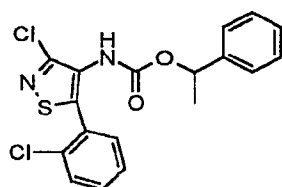
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 24 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.10–7.52 (8H, m),
6.21 (1H, bs), 5.99 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 1.40–1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 470, 472 (M^+)

実施例 25

化合物 25 : 1-フェニルエチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



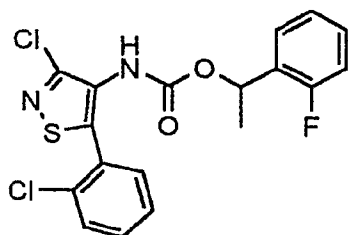
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.60 (9H, m),
6.21 (1H, bs), 5.73 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 1.40–1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 392 (M^+)

実施例 26

化合物 26 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



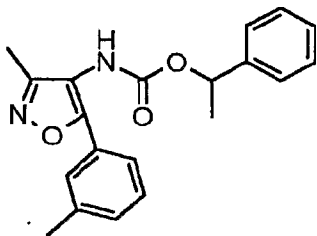
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 26 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.98–7.50 (8H, m),
5.97 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 1.45–1.52 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 410 (M^+)

実施例 27

化合物 27 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



メチル 3-オキシブタノエイト (29.4 g) をメタノール (30 ml) に溶解させ、室温にて 40%-メチルアミン-メタノール溶液 (32 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をそのまま濃縮、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (31.8 g, 収率 97%) を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (1.0 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、室温にてピリジン (0.63 ml) を滴下した。氷冷下にて、メタートルイルクロライド (1.22 ml) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥した。続いて、残渣を酢酸 (15 ml) に溶解し、室温にて塩酸ヒドロキシルアミン (0.54 g) を添加し、30分加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系内を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行なった。得られた有機層を飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮を行なった。残査をヘキサンーアセトン系のカラムで精製することにより、メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (183 mg, 収率 10.2%) を得た。

メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (183 mg) をテトラヒドロフラン/蒸留水=4/1 (2 ml) に溶解させ、室温にて水酸化リチウム (66.5 mg) を添加し、同温度にて 20 時間攪拌した。反応終了後、5%-塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (169 mg, 収率 98%) を得た。

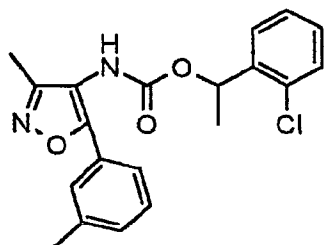
3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (80 mg) を、無水トルエン (2.0 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルリン酸アジド (95 μ l)、トリエチルアミン (62 μ l) をそれぞれ加え、120℃にて 1 時間攪拌した。室温にて放置した後、1-フェニルエタノール (67 μ l) を加え、再び 120℃にて 2 時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査をヘキサンーアセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 27 (65.9 mg, 収率 53.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.60 (9H, m), 5.89 (2H, bs), 2.36 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 337 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 28

化合物 28: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



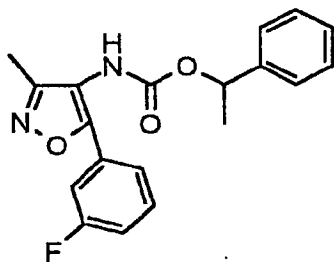
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 28 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.23–7.65 (8H, m), 6.18–6.28 (1H, m), 5.98 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.50–1.57 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 371 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 29

化合物 29 : 1-フェニルエチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



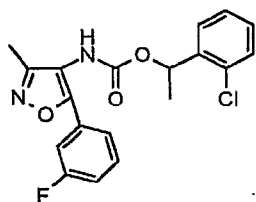
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 29 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.10–7.60 (9H, m), 6.22 (1H, q, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.03 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 30

化合物 30 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



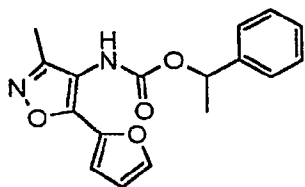
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 30 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.09–7.58 (8H, m),
5.87 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$),
2.22 (3H, s), 1.50–1.69 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 375 (M^++1)

実施例 31

化合物 31 : 1-フェニルエチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



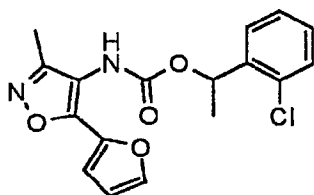
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 31 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.50 (1H, s), 7.23–7.40 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.45–6.60 (1H, m),
6.26 (1H, bs), 5.87 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(E S I - M S) 313 ($M^+ + 1$)

実施例 3 2

化合物 3 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



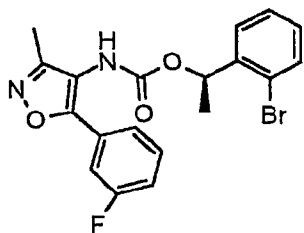
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.53–7.57 (1H, m), 7.20–7.40 (4H, m), 6.86 (1H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.21 (1H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.27 (3H, s), 1.50–1.60 (3H, m)

質量分析値(E S I - M S) 347 ($M^+ + 1$)

実施例 3 3

化合物 3 3 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



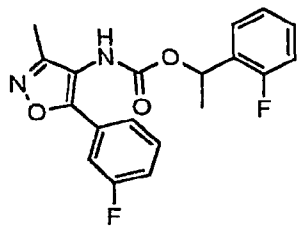
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 33 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.06–7.60 (8H, m),
6.16 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.08 (1H, bs), 2.25 (3H, s),
1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 419, 421 (M^++1)

実施例 34

化合物 34 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 34 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.60 (8H, m),
6.00–6.18 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70
(3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 359 (M^++1)

実施例 35

化合物 35 : 1-フェニルエチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



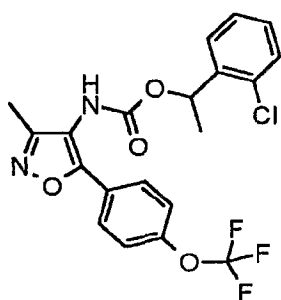
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 35 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (9H, m), 5.85 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 2.21 (3H, s), 1.45–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 407 ($M^+ + 1$)

実施例 36

化合物 36 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



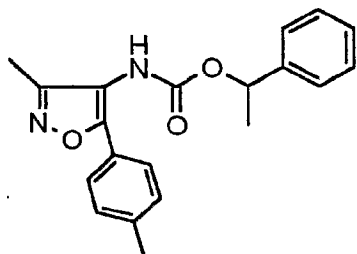
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 36 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 6.80–7.50 (6H, m), 6.15 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 5.90 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.42–1.60 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 441 ($M^+ + 1$)

実施例 37

化合物 37 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



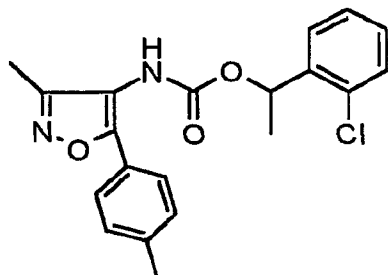
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 37 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.62 (2H, bs), 7.15–7.45 (7H, m), 5.80–5.92 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.50–1.67 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 337 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 38

化合物 38 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 38 を得た。

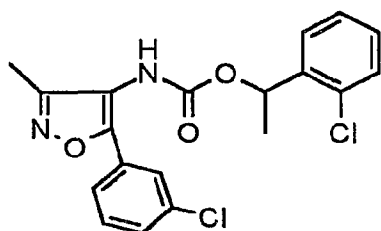
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.65 (2H, bs), 6.90

− 7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 5.98 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 371 ($M^+ + 1$)

実施例 39

化合物 39 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-クロロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



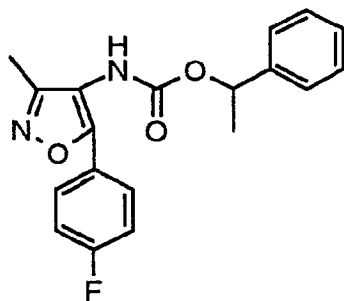
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 39 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.71 (1H, s), 7.20–7.65 (7H, m), 6.16 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.91 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.40–1.60 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 391 ($M^+ + 1$)

実施例 40

化合物 40 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



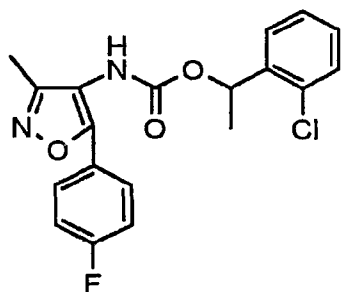
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 40 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.70 (2H, bs), 7.00–7.50 (7H, m), 5.80–5.95 (2H, m), 2.22 (3H, s) 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 41

化合物 41 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



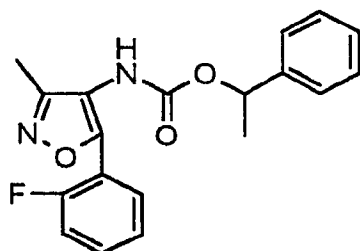
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 41 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.75 (2H, bs), 6.80–7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q, $J = 6.5\text{Hz}$), 5.96 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 375 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 2

化合物 4 2 : 1-フェニルエチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



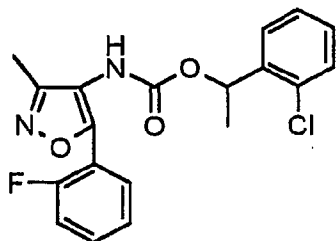
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.64–7.70 (1H, m), 7.13–7.50 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.82 (1H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 1.56 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 341 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 3

化合物 4 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 3 を得た。

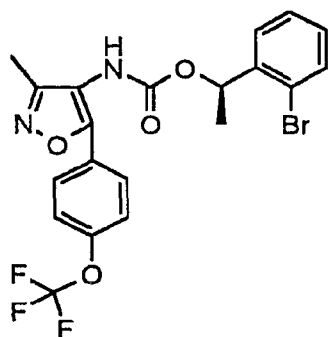
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.65–7.72 (1H, m),

7.15–7.50 (7H, m), 6.12–6.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.50–1.60 (3H, m)

質量分析値(E S I –MS) 375 ($M^+ + 1$)

実施例 44

化合物 44 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



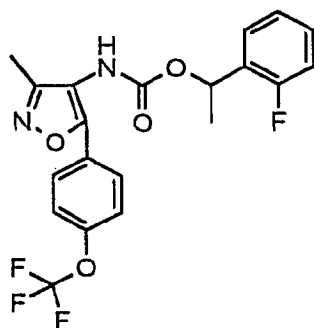
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 44 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 6.90–7.55 (6H, m), 6.10 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.91 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.40–1.60 (3H, m)

質量分析値(E S I –MS) 485 ($M^+ + 1$)

実施例 45

化合物 45 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



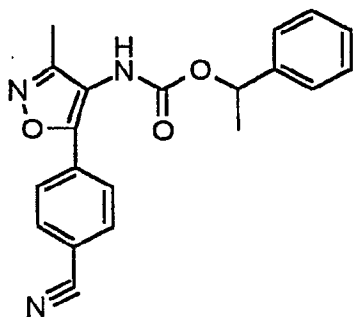
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 45 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.65–7.80 (2H, m), 6.90–7.45 (6H, m), 6.06 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 5.89 (1H, bs), 2.18 (3H, s), 1.43–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 425 (M^++1)

実施例 46

化合物 46 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



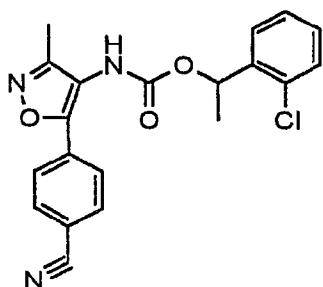
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 46 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.75–7.85 (2H, m), 7.63–7.68 (3H, m), 7.25–7.50 (4H, m), 5.99 (1H, bs), 5.86 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 1.50–1.67 (3H, m)

質量分析値(E S I - M S) 348 ($M^+ + 1$)

実施例 47

化合物 47 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



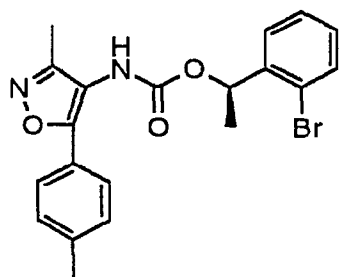
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 47 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.95 (8H, m), 6.22 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.02 (1H, bs), 2.27 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(F D - M S) 381 (M^+)

実施例 48

化合物 48 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



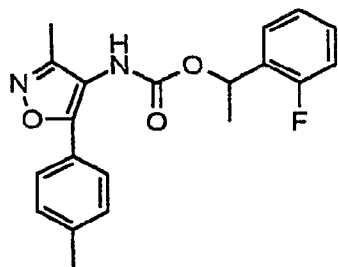
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 48 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.76 (8H, m),
6.13 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.01 (1H, bs), 2.39 (3H, s), 2.23 (3H, s like), 1.53–1.72 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 415 ($M^+ + 1$)

実施例 49

化合物 49 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



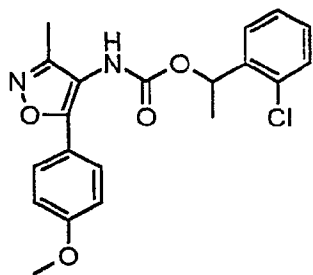
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 49 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.75 (8H, m),
6.15 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 6.02 (1H, bs), 2.39 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 355 ($M^+ + 1$)

実施例 50

化合物 50 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



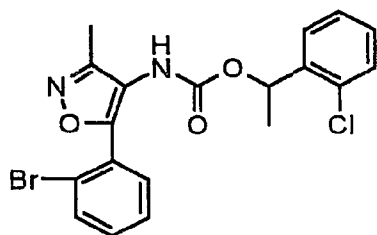
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 50 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.68 (2H, bs), 7.20–7.55 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.95 (1H, bs), 3.83 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.35–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 387, 389 (M^++1)

実施例 51

化合物 51 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-ブロモフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



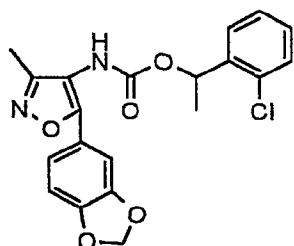
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 51 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.65–7.70 (1H, m), 7.16–7.50 (7H, m), 6.12 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.00–6.25 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.52 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 435, 437 (M^++1)

実施例 5 2

化合物 5 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



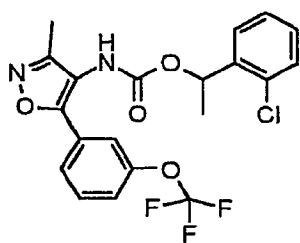
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.60 (5H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.20 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.98–6.08 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 401 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 5 3

化合物 5 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



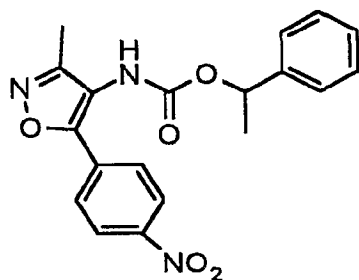
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 3 を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.55–7.68 (2H, m),
7.18–7.50 (6H, m), 6.16 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.
92 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.40–1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 54

化合物 54: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



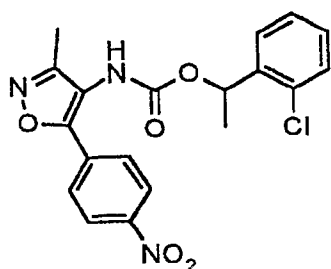
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 54 を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.13–8.18 (2H, m),
7.75–7.85 (2H, m), 7.00–8.00 (5H, m), 5.92
(1H, bs), 5.80 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.19 (3H, s),
1.40–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 368 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 55

化合物 55: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



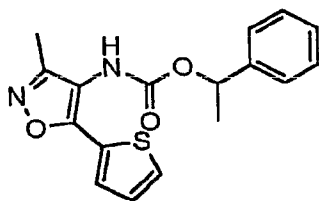
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 55 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.18–8.23 (2H, m), 7.80–7.90 (2H, m), 7.15–7.50 (4H, m), 6.16 (1H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 1.40–1.62 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 402 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 56

化合物 56 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



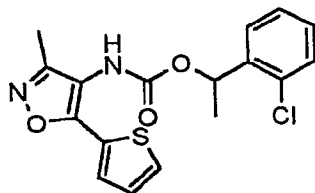
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 56 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.08–7.60 (8H, m), 5.65–6.00 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.52–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 329 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 57

化合物 57 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



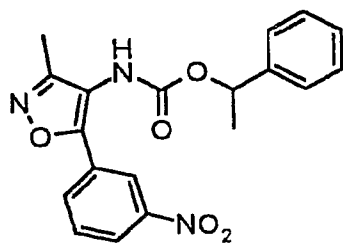
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 57 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.65 (7H, m), 6.22 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 5.98 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 363 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 58

化合物 58 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



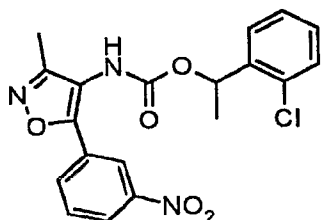
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 58 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.59–8.62 (1H, m), 8.20–8.27 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20–7.40 (5H, m), 6.00

(1 H, b s), 5.85 (1 H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.24 (3 H, s),
1.45–1.70 (3 H, m) 質量分析値(ESI-MS) 368 ($M^+ + 1$)

実施例 59

化合物 59 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



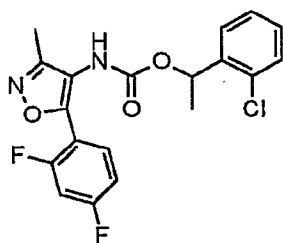
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 59 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.58 (1 H, dd, $J = 2.0$ Hz), 8.18–8.23 (1 H, m), 8.00–8.05 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, $J = 8.0$ Hz), 7.15–7.35 (4 H, m), 6.16 (1 H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.22 (3 H, s), 1.30–1.67 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 402 ($M^+ + 1$)

実施例 60

化合物 60 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



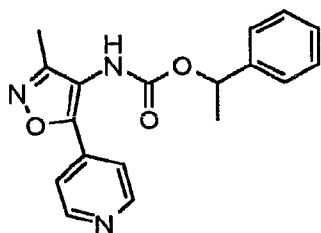
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 60 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.61–7.69 (1H, m), 7.20–7.50 (4H, m), 6.86–7.03 (2H, m), 6.14 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.05–6.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.45–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 393 (M^++1)

実施例 61

化合物 61 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ピリジル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



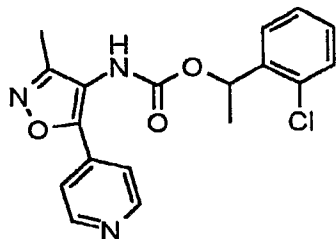
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 61 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.66 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, bs), 7.25–7.50 (5H, m), 6.05 (1H, bs), 5.87 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 324 (M^++1)

実施例 6 2

化合物 6 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-ピリジル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



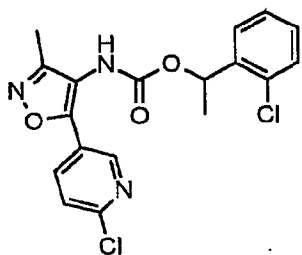
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.69 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.25–7.70 (6H, m), 6.23 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.14 (1H, bs), 2.28 (3H, s), 1.55–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 358, 360 (M^++1)

実施例 6 3

化合物 6 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



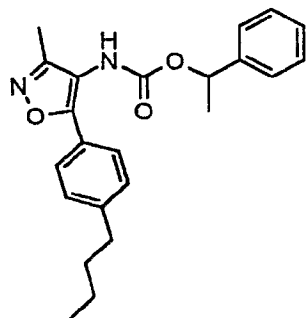
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.79 (1H, s), 7.92–8.00 (1H, m), 7.25–7.50 (5H, m), 6.19 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 5.99 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.45–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 (M^++1)

実施例 64

化合物 64 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



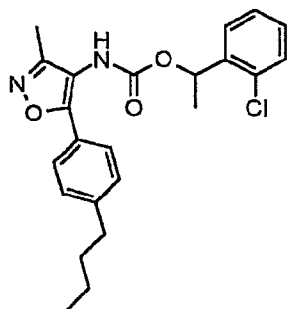
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 64 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.18–7.70 (9H, m), 5.65–6.00 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.19 (3H, s), 1.29–1.70 (7H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 379 (M^++1)

実施例 65

化合物 65 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



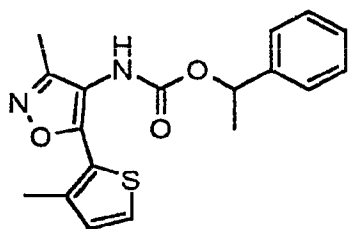
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 65 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.90–7.70 (8H, m), 6.15 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.91 (1H, bs), 2.58 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.18 (3H, s), 1.20–1.60 (7H, m) 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

質量分析値(E SI-MS) 413, 415 (M^++1)

実施例 66

化合物 66: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



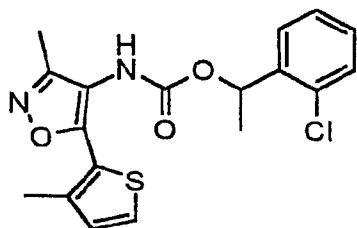
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 66 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.25–7.50 (6H, m), 6.72–6.78 (1H, m), 5.80–5.95 (1H, m), 2.50 (3H, s like), 2.20 (3H, s), 1.5–1.68 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 343 (M^++1)

実施例 67

化合物 67 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



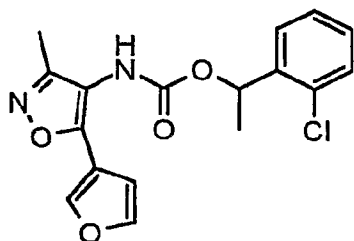
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 67 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.65 (5H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 6.22 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.94 (1H, bs), 2.58 (3H, sl i k e), 2.23 (3H, s), 1.55–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 377, 379 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 68

化合物 68 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



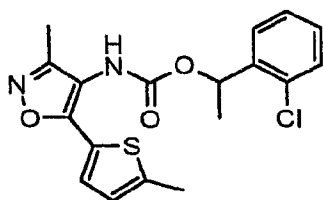
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 68 を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.76 (1H, bs), 7.10–7.50 (5H, m), 6.66 (1H, bs), 6.15 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.86 (1H, bs), 2.16 (3H, s), 1.54 (3H, bs)

質量分析値(E SI-MS) 347 ($M^+ + 1$)

実施例 69

化合物 69: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(5-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



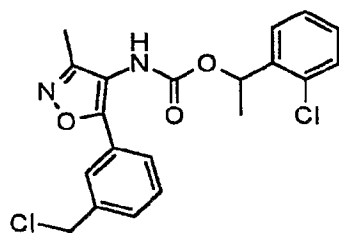
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 69 を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.55 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 6.21 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 5.95 (1H, s), 2.49 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.50–1.60 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 377 ($M^+ + 1$)

実施例 70

化合物 70: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



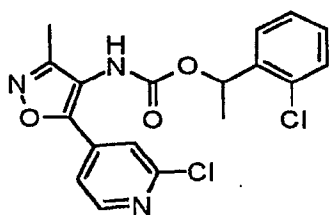
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 70 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.85 (8H, m), 6.23 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.04 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 405, 407 (M^++1)

実施例 71

化合物 71 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-クロロ-4-ピリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



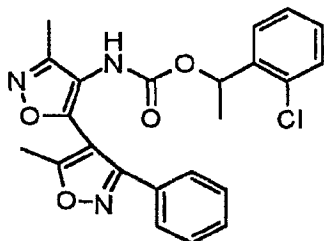
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 71 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.39 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20–7.55 (5H, m), 7.62 (1H, s), 6.16 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.00 (1H, bs), 2.21 (3H, s), 1.35–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 (M^++1)

実施例 7 2

化合物 7 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フェニル-5-メチル-4-イソキサゾリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



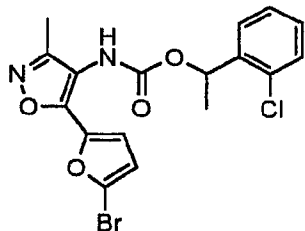
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.7. 10 – 7. 50 (9H, m), 5. 85 – 5. 95 (1H, m), 5. 17 (1H, bs), 2. 44 (3H, s), 2. 16 (3H, s), 1. 36 (3H, d, $J = 6. 3 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS) 438, 439 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 7 3

化合物 7 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(5-ブロモ-2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 3 を得た。

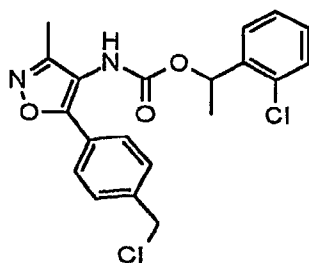
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7. 20 – 7. 55 (4H, m), 6. 75 – 6. 80 (1H, m), 6. 43 (1H, d, $J = 3. 6 \text{ Hz}$), 6.

2.0 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.45–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 427 ($M^+ + 1$)

実施例 74

化合物 74 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



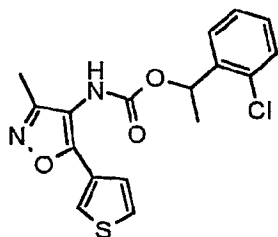
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 74 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.69 (2H, bs), 6.75–7.50 (6H, m), 6.15 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 5.95 (1H, bs), 4.53 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.45–1.62 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 405 ($M^+ + 1$)

実施例 75

化合物 75 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



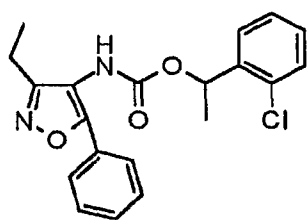
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 75 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.75 (1H, bs), 7.00–7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.98 (1H, bs), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 361 (M^++1)

実施例 76

化合物 76 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-エチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



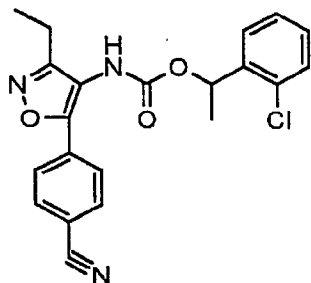
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 76 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.75–7.85 (9H, m), 6.12–6.25 (1H, m), 5.97 (1H, bs), 2.64 (2H, m), 1.52–1.65 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 371 (M^++1)

実施例 77

化合物 77 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-エチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



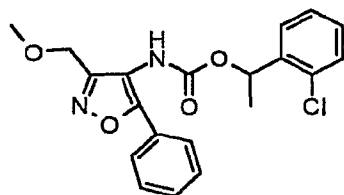
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 77 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (2H, bs), 7.69 (H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.25–7.55 (4H, m), 6.21 (1H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 6.01 (1H, bs), 2.67 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

質量分析値 (ESI-MS) 394, 396 ($\text{M}^+ - 1$)

実施例 78

化合物 78 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(メトキシメチル)-5-フェニル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



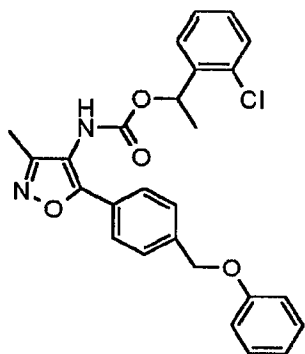
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 78 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.78 (9H, m), 6.05–6.19 (1H, m), 4.43–4.60 (2H, m), 3.31 (3H, s), 1.40–1.50 (3H, m)

質量分析値(E S I - M S) 387, 389 ($M^+ + 1$)

実施例 79

化合物 79 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(フェノキシメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



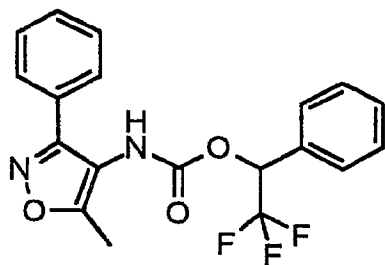
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 79 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.76 (2H, bs), 7.43–7.55 (3H, m), 7.25–7.43 (6H, m), 6.95–7.02 (2H, m), 6.22 (1H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 6.00 (1H, bs), 5.11 (1H, s), 4.60 (1H, s), 2.56 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(E S I - M S) 463 ($M^+ + 1$)

実施例 80

化合物 80 : 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



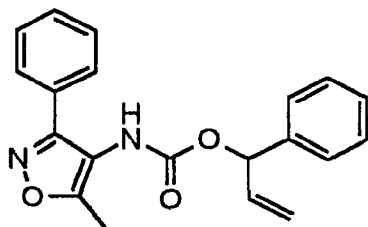
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 80 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.18–7.60 (10H, m), 6.00–6.15 (2H, m), 2.33 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 375 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 81

化合物 81 : 1-フェニルアリル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 81 を得た。

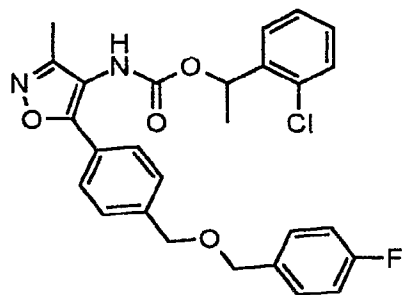
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.75 (10H, m), 5.00–6.30 (4H, m), 2.37 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 335 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 82

化合物 82 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(4-フルオロベンジル)

オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



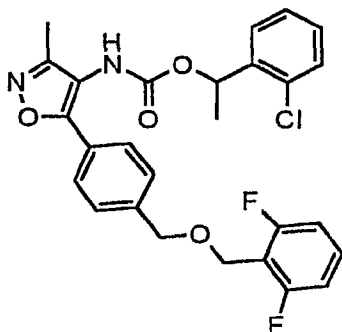
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 82 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.80 (12 H, m), 6.15–6.25 (1 H, m), 5.98 (1 H, bs), 4.50–4.58 (4 H, m), 2.13–2.17 (3 H, s), 1.20–1.70 (3 H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 495 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 83

化合物 83 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2,6-ジフルオロベンジル)オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 83 を得た。

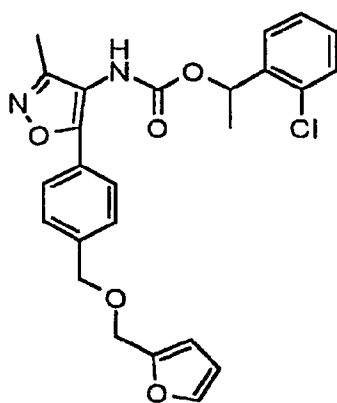
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.85–7.80 (11 H, m),

6. 1 9 (1 H, q, $J = 6. 6 \text{ Hz}$), 4. 6 5 (2 H, s), 4. 5 9 (2 H, s), 2. 2 3 (3 H, s), 1. 4 7 – 1. 6 5 (3 H, m)

質量分析値(E S I – M S) 5 1 3 ($M^+ + 1$)

実施例 8 4

化合物 8 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-[(2-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



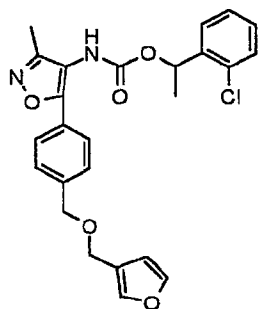
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6. 8 0 – 7. 8 0 (9 H, m), 6. 3 1 – 6. 3 6 (2 H, m), 6. 2 0 (1 H, q, $J = 6. 5 \text{ Hz}$), 5. 9 8 (1 H, bs), 4. 5 6 (2 H, s), 4. 5 0 (2 H, s), 2. 2 3 (3 H, s), 1. 4 8 – 1. 6 5 (3 H, m)

質量分析値(E S I – M S) 4 6 7 ($M^+ + 1$)

実施例 8 5

化合物 8 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-[(3-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



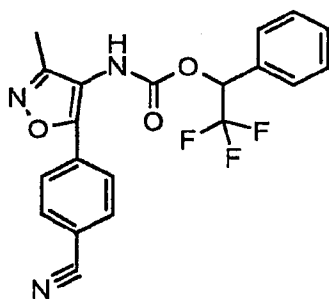
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 85 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.80–7.80 (10H, m), 6.43 (1H, s), 6.20 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 4.54 (3H, s), 4.43 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.45–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 467 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 86

化合物 86 : 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



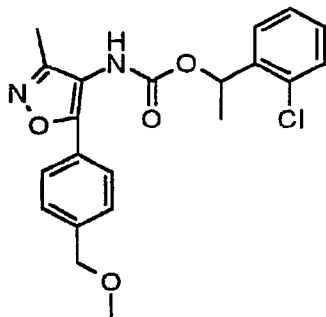
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 86 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.80 (9H, m), 6.22 (1H, bs), 6.06 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 2.20 (3H, s)

質量分析値(E S I - M S) 402 ($M^+ + 1$)

実施例 87

化合物 87 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



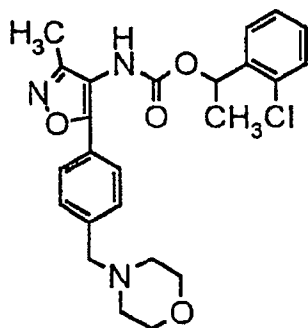
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 87 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.80–7.75 (8 H, m), 6.15 (1 H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 5.93 (1 H, bs), 4.43 (2 H, s), 3.35 (3 H, s), 2.18 (3 H, s), 1.30–1.60 (3 H, m)

質量分析値(E S I - M S) 401 ($M^+ + 1$)

実施例 88

化合物 88 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(モルフォリノメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



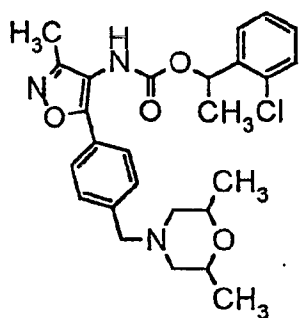
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 88 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.98–7.80 (8H, m), 6.00–6.25 (2H, m), 3.71 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 2.41–2.47 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 454 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 89

化合物 89 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-[(2,6-ジメチルモルフォリノ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 89 を得た。

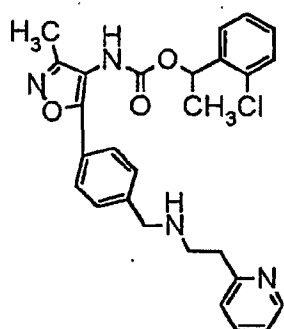
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.95–7.80 (8H, m), 5.95–6.25 (2H, m), 3.64–3.74 (2H, m), 3.49 (2H, s), 2.64–2.72 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.55–1.82 (5H, m)

m), 1.13 (6H, d, J=6.4 Hz)

質量分析値(E S I - M S) 484 ($M^+ + 1$)

実施例 90

化合物 90 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-[(2-(2-ピリジル)エチル)アミノ]メチル]フェニル]-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



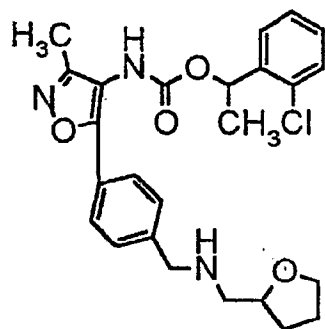
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 90 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.49–8.55 (1H, m), 6.95–7.80 (1H, m), 6.50 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.3 Hz), 3.85 (2H, s), 2.97–3.10 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.62 (3H, bs)

質量分析値(E S I - M S) 491, 493 ($M^+ + 1$)

実施例 91

化合物 91 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(テトラヒドロ-2-フランイルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメ



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 91 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.95–7.80 (8H, m), 6.53 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.99–4.07 (1H, m), 3.80–3.87 (3H, m), 3.70–3.78 (1H, m), 2.59–2.73 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.83–2.00 (4H, m), 1.35–1.75 (3H, m)

(質量分析値(ESI-MS) 470, 472 (M^++1))

実施例 92

化合物 92 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[[2-ピリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 92 を得た。

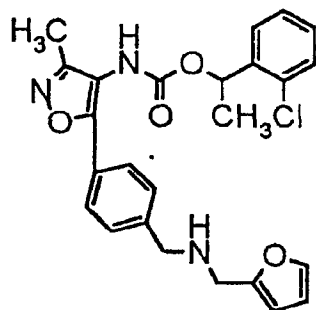
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.54–8.58 (1H, m),

6.90–7.75 (11H, m), 6.64 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 477, 479 ($M^+ + 1$)

実施例 93

化合物 93 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



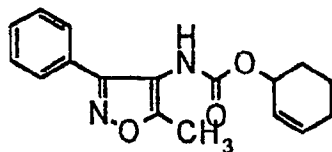
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 93 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.95–7.80 (8H, m), 5.98–6.35 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30–1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 466, 468 ($M^+ + 1$)

実施例 94

化合物 94 : 2-シクロヘキシル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



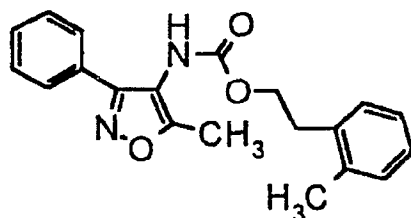
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.60 (2H , m), 7.36 (3H , m), 2.34 (3H , s), 1.59 (9H , m)

質量分析値(FD-MS) 298 (M^+)

実施例 9 5

化合物 9 5 : 2-メチルフエネチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



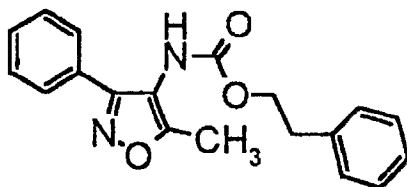
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.59 (2H , dd , $J=4.17\text{Hz}$, $J=5.61\text{Hz}$), 7.38 (2H , dd , $J=3.42\text{Hz}$, $J=5.61\text{Hz}$), 7.09 (5H , m), 3.78 (2H , t , $J=6.83\text{Hz}$), 2.83 (2H , t , $J=6.83\text{Hz}$), 2.34 (3H , bs), 2.27 (3H , s)

質量分析値(FD-MS) 336 (M^+)

実施例 9 6

化合物 96 : フェネチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



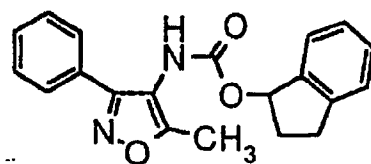
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 96 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.37 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.18 (6H, m), 3.80 (2H, t, $J=6.59\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.59\text{ Hz}$), 2.32 (3H, s), 2.18 (3H, bs)

質量分析値 (FD-MS) 322 (M^+)

実施例 97

化合物 97 : 2,3-ジヒドロ-1H-1-インデニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

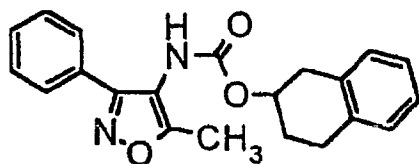


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 97 を得た。

質量分析値 (FD-MS) 334 (M^+)

実施例 9 8

化合物 9 8 : 1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

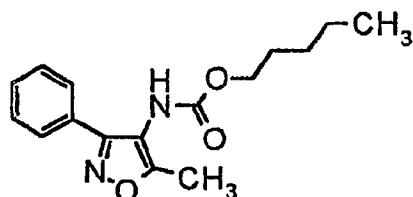


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 8 を得た。

質量分析値(FD-MS) 348 (M^+)

実施例 9 9

化合物 9 9 : ペンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

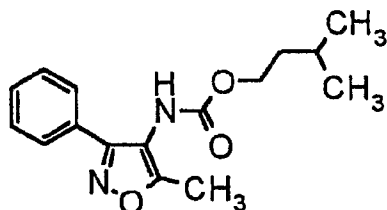


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 9 を得た。

質量分析値(FD-MS) 288 (M^+)

実施例 1 0 0

化合物 1 0 0 : イソペンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



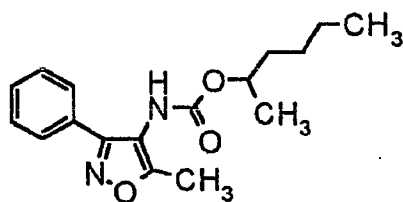
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 100 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.61 (2H, bs), 7.39 (3H, m), 4.11 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.49 (3H, m), 0.83 (6H, bs)

質量分析値(FD-MS) 288 (M^+)

実施例 101

化合物 101 : 1-メチルペンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



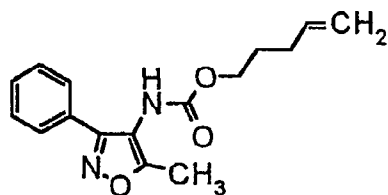
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 101 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.59 (2H, bs), 7.36 (3H, m), 4.65 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.21 (8H, m), 0.77 (4H, m)

質量分析値(FD-MS) 302 (M^+)

実施例 102

化合物 102 : 4-ペンテニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 102 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (2H, bs), 7.39 (3H, m), 4.93 (3H, m), 4.09 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.10 (2H, m), 1.73 (2H, m)

質量分析値(FD-MS) 286 (M^+)

実施例 103

化合物 103 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-{3-メチル-5-[4-({[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}カルバメートの合成

メチル 3-オキソブタノエート (29.4 g) をメタノール (30.0 ml) に溶解させ、室温にて 40%-メチルアミン-メタノール溶液 (32.0 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をそのまま濃縮、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (31.8 g, 収率 97%) を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (5.38 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、室温にてピリジン (5.0 ml) を滴下した。氷冷下にて、パラクロロメチルベンゾイルクロライド (8.0 g) を滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査を真空ポンプにて乾燥した。続いて、残査を酢酸 (30.0 ml) に溶解し、室温にて塩酸ヒドロキシルアミ

ン (2.8 g) を添加し、1時間30分加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系内を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行なった。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮を行なった。残査をヘキサン-アセトン系のカラムで精製する事により、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート (5.42 g, 収率49.0%) を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート (5.418 g) をテトラヒドロフラン/蒸留水=2/1 (100.0 ml) に溶解させ、室温にて水酸化リチウム (1.9 g) を添加し、同温度にて7時間攪拌した。反応終了後、5%-塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸 (4.82 g, 収率94.0%) を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸 (4.82 g) を、無水トルエン (100.0 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルリン酸アジド (5.0 ml)、トリエチルアミン (2.9 ml) をそれぞれ加え、120℃にて30分攪拌した。室温にて放置した後、1-(2-クロロフェニル)-1-エタノール (2.9 ml) を加え、再び120℃にて2時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、1-(2-クロロフェニル)エチルN-5-[4-クロロメチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカーバメート (3.81 g, 収率49.0%) を得た。

続いて、得られた1-(2-クロロフェニル)エチルN-5-[4-クロロメチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカーバメート (100 mg) を塩化メチレン (3.0 ml) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (205.0 μ l)、2-(2-ピリジル)-1-エタノールアミン (100 μ l)

を添加し、同温度にて12時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する事により、表題の化合物1を(77mg, 63.6%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.51 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.00–7.69 (11H, m), 6.50 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.85 (2H, s), 2.99–3.01 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.40–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 491 (M^++1)

実施例104～169

実施例103と同様な手法を用いて、下記の化合物104～169を得た。これらの化合物の構造は図1に示す。

化合物104

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-(4-{[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m), 6.53 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.99–4.06 (2H, m), 3.70–3.85 (3H, m), 2.60–2.73 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.50–2.00 (7H, m)

質量分析値(ESI-MS) 470, 472 (M^++1)

化合物105

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-(4-{[(2-ピリジルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.53–8.58 (1H, m), 7.00–7.80 (11H, m), 6.64 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22

(3 H, s), 1.30–1.70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 477, 479 ($M^+ + 1$)

化合物 106

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (9 H, m),
6.00–6.34 (4 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.79 (3 H, s),
2.24 (3 H, s), 1.35–1.75 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 466, 468 ($M^+ + 1$)

化合物 107

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)スルファニル]メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (1 H, bs), 7.25–7.60 (8 H, m), 6.32–6.34 (1 H, m), 6.22 (1 H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 6.15–6.18 (1 H, m), 3.71 (2 H, s), 3.59 (2 H, s), 2.25 (3 H, s), 1.35–1.70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 483 ($M^+ + 1$)

化合物 108

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{4-[(エチルスルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.73 (8 H, m),
6.21 (1 H, q, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 6.09 (1 H, bs), 3.73 (2 H, s), 2.43 (2 H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.24 (3 H, s), 1.30–1.70 (3 H, m), 1.24 (3 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 431 ($M^+ + 1$)

化合物 109

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{4-[(ペンチルアミノ)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.75 (8H, m), 6.46 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.81 (2H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.23 (3H, s), 1.25–1.62 (9H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.9$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 456 (M^++1)

化合物 110

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{3-メチル-5-[4-({[2-(3-ピリジル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.42–8.47 (2H, m), 7.70 (2H, bs), 7.00–7.55 (8H, m), 6.50 (1H, bs), 6.19–6.25 (1H, m), 3.83 (2H, s), 2.79–2.92 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.30–1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 491, 493 (M^++1)

化合物 111

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{3-メチル-5-[4-({[2-(4-ピリジル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.47–8.49 (2H, m), 7.70 (2H, bs), 7.00–7.55 (8H, m), 6.46 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.82 (2H, s), 2.78–2.95 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.30–1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 491, 493 (M^++1)

化合物 112

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-{{[2-フルオロエチル]アミノ}メチル}フ

エニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.00–7.50 (6H, m), 6.22 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, bs), 4.63 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.51 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.88 (1H, s), 2.96 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 2.89 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.30–1.75 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 432, 434 (M^++1)

化合物 113

エチル 3-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}アミノ)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.75 (8H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.00 (1H, bs), 4.16 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.63 (3H, bs), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

質量分析値(E SI-MS) 486, 488 (M^++1)

化合物 114

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{3-メチル-5-[4-({[5-メチル-2-ピラジル)メチル]アミノ}メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.47 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.20–7.72 (8H, m), 6.15–6.25 (1H, m), 6.00 (1H, bs), 3.94 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.00–1.75 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 492, 494 (M^++1)

化合物 115

メチル 3-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.25–7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.15 (1H, bs), 3.75 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.66–2.71 (2H, m), 2.54–2.60 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.25–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M^++1)

化合物 116

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{4-[(エチルアミノ)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.70 (2H, bs), 7.20–7.50 (6H, m), 6.32 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m), 1.21 (3H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 414, 416 (M^++1)

化合物 117

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{4-[(プロピルスルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.20–7.50 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 6.08 (1H, bs), 3.71 (2H, s), 2.40 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 1.30–1.65 (5H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 445 (M^++1)

化合物 118

メチル 2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.25–7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.11 (1H, bs), 3.84 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.07 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 475 (M^++1)

化合物 119

エチル 2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.20–7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.15 (1H, bs), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M^++1)

化合物 120

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-{{(2-ヒドロキシエチル)スルファニル}メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.20–7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.10 (1H, bs), 3.74 (2H, s), 3.69 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.63 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.11 (1H, bs), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 447 (M^++1)

化合物 1 2 1

2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセティック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.70 (9H, m), 6.14 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.64 (2H, bs), 3.09 (2H, bs), 2.16 (3H, s), 1.30–1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 483 (M^++23)

化合物 1 2 2

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{5-[4-({[(2R)-2-アミノ-3-エチル-3-ブテニル]スルファニル}メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.00–7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 4.15–4.25 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.57–3.62 (1H, m), 2.79–2.85 (1H, m), 2.62–2.70 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.35–1.80 (3H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 518 (M^++1)

化合物 1 2 3

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{4-[(アリルスルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 6.09 (H, bs), 5.74–5.88 (1H, m), 5.05–5.18 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.02 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 465 (M^++23), 443 (M^++1)

化合物 1 2 4

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{4-[(フェネチルスルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.10–7.80 (13H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.70 (2H, s), 2.82–2.88 (2H, m), 2.63–2.69 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.25–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI –MS) 529 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 125

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{4-[(ブチルスルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

質量分析値(E SI –MS) 481, 483 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 126

3-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.80–7.75 (8H, m), 6.38 (1H, bs), 6.19 (1H, q, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.71 (2H, s), 2.50–2.70 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI –MS) 497 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 127

N-[2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイル]カルバミック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.75 (8H, m), 6.17 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.25–3.80 (3H, m), 2.96–3.20 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.

3.8 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 554 ($M^+ + 23$)

化合物 128

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{5-[3-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.75 (8H, m),
6.17–6.25 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.38 (3H, s),
2.24 (3H, s), 1.40–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 423 ($M^+ + 23$)

化合物 129

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{5-[3-(エトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.80 (8H, m),
6.20 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.50 (2H, s), 3.53 (2H,
q, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.47–1.55 (3H, m),
1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 437 ($M^+ + 23$)

化合物 130

メチル 2-({3-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.75 (8H, m),
6.24 (1H, bs), 6.15 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.76 (2H, s),
3.60 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.20 (3H, s),
1.45–1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 497 ($M^+ + 23$)

化合物 1 3 1

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(3-{[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–7.75 (8H, m), 6.16 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.66 (2H, s), 3.54–3.62 (2H, m), 2.52 (2H, bs), 2.19 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 469 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 1 3 2

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{3-[(エチルスルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.1$ Hz), 6.00 (1H, bs), 3.70 (2H, s), 2.39 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.23 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 454 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 1 3 3

メチル 2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルフォニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.80 (2H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.00–7.45 (4H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 6.08 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.80 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 529 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 1 3 4

メチル 2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルフィニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.10–7.80 (8H, m), 6.15 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.03 (1H, bs), 4.21 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 3.44 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 2.19 (3H, s), 1.53 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 513 (M^++23)

化合物 135

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-{{(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファニル}メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.20–7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.11 (1H, bs), 3.76 (3H, s), 3.45–3.75 (2H, m), 2.50–2.70 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.02 (1H, bs), 1.60 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 499 (M^++23)

化合物 136

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{4-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.09 (1H, s), 7.20–7.75 (8H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.11 (1H, bs), 4.36 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30–1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 492 (M^++23)

化合物 137

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-(4-{[(1-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)スルファニル]メチル}フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.25–7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.99 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 507 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 138

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{3-メチル-5-[4-({[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル}メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.73 (2H, bs), 7.20–7.55 (6H, m), 6.54 (1H, bs), 6.21 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.12 (1H, bs), 3.74 (2H, s), 3.12 (2H, s), 2.75 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 474 ($\text{M}^+ + 1$), 496 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 139

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{4-[(2-[(2-フリルメチル)アミノ]-2-オキソエチル}スルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.75 (9H, m), 6.83 (1H, bs), 6.10–6.26 (4H, m), 4.32 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.64 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.17 (3H, s), 1.30–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 562 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 140

エチル 2-({3-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m), 6.32 (1H, bs), 6.20 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 4.05–4.20 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.02 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30–1.70 (3H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 487 (M^+-1), 511 (M^++23)

化合物 141

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-{3-[(アリルスルファニル)メチル]フェニル}-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.75 (8H, m), 6.16 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.95 (1H, bs), 5.65–5.77 (1H, m), 4.97–5.10 (2H, m), 3.60 (2H, s), 2.95 (2H, dt, $J=7.1$ Hz, $J=1.1$ Hz), 2.19 (3H, s), 1.45–1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 (M^+-1), 465 (M^++23)

化合物 142

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{3-[(フェネチルスルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.75 (13H, m), 6.15 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 5.90 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 2.76 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.59 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 1.45–1.52 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 505 (M^+-1), 529 (M^++23)

化合物 1 4 3

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{3-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.00–8.00 (11H, m), 4.23 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.00–1.65 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 468 ($\text{M}^+ - 1$), 492 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 1 4 4

4-[4-({1-(2-クロロフェニル)エトキシ}カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル エタンチオエイト

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20–7.75 (8H, m), 6.05–6.15 (2H, m), 4.04 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.25–1.65 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 445 ($\text{M}^+ + 1$)

化合物 1 4 5

1-(2-クロロフェニル) エチル N-{5-[4-({[2-(アセチルアミノ)エチル]スルファニル}メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.80–7.75 (8H, m), 6.54 (1H, bs), 6.13 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.84 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 3.24 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.16 (3H, s), 1.86 (3H, ss), 1.25–1.70 (3H, m)

質量分析値(E SI-MS) 488 ($\text{M}^+ + 1$), 510 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 1 4 6

メチル 3-({4-[4-({1-(2-クロロフェニル)エトキシ}カルボニル)アミノ]-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.80 (8H, m),

6. 21 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 5. 97 (1H, bs), 3. 75 (2H, s), 3. 69 (3H, s), 2. 54–2. 73 (6H, m), 1. 50–1. 70 (3H, m), 1. 30 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 503 (M^++1), 525 (M^++23)

化合物 147

3-({4-[4-({1-(2-クロロフェニル)エトキシ}カルボニル}アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 6. 70–7. 75 (8H, m), 6. 00–6. 18 (2H, m), 3. 67 (2H, s), 2. 49–2. 64 (6H, m), 1. 16–1. 60 (6H, m)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M^++1), 511 (M^++23)

化合物 148

2-({4-[4-({1-(2-クロロフェニル)エトキシ}カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7. 64 (2H, bs), 6. 80–7. 50 (6H, m), 6. 14 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 3. 86 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 3. 74 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 3. 21 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 2. 17 (3H, s), 1. 30–1. 60 (3H, m), 1. 33 (3H, d, $J=7.3$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 475 (M^++1), 497 (M^++23)

化合物 149

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-{4-[(2-[(1H-2-ピロリルカルボニル)アミノ]エチル}スルファニル)メチル]フェニル}-4-イソキサゾリル)カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7. 68 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 00–7. 55 (7H, m), 6. 89 (1H, bs), 6. 52

(1 H, s), 5.95–6.40 (3 H, m), 3.76 (2 H, s), 3.45 (1 H, bs), 3.11 (1 H, bs), 2.63 (2 H, s), 2.25 (3 H, s), 1.59 (3 H, s)

質量分析値(ESI-MS) 539 ($M^+ + 1$)

化合物 150

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-{[(2-クロロエチル)スルファニル]メチル}フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.71 (2 H, bs), 7.00–7.60 (6 H, m), 6.20 (1 H, q, $J=6.5$ Hz), 5.96 (1 H, bs), 3.72 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.09 (2 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.23 (3 H, s), 1.30–1.70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 417, 419 ($M^+ + 1$), 441 ($M^+ + 23$)

化合物 151

2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)-1-エタンスルフォニック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.44 (1 H, s), 7.40–8.00 (8 H, m), 6.05 (1 H, q, $J=6.4$ Hz), 4.57 (1 H, s), 3.85 (1 H, s), 3.25–3.30 (2 H, m), 2.70 (3 H, s), 2.15–2.25 (2 H, m), 1.30–1.45 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 509, 511 ($M^+ - 1$)

化合物 152

3-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)-1-プロパンスルフォニック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.70 (1 H, s), 7.30–7.90 (8 H, m), 5.90–6.05 (1 H, m), 4.52 (1 H, s), 3.76 (1 H, s), 3.14–3.23 (2 H, m), 2.48–2.53

(3 H, m), 2.09–2.17 (2 H, m), 1.75–1.90 (2 H, m); 1.32 (3 H, t, $J=7.2$ Hz)

質量分析値(E S I –MS) 523 ($M^+ - 1$)

化合物 153

メチル 2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.25–7.80 (8 H, m), 6.21 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 5.97 (1 H, bs), 3.85 (2 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.07 (2 H, s), 2.66 (2 H, q, $J=7.6$ Hz), 1.50–1.70 (3 H, m), 1.30 (3 H, t, $J=7.6$ Hz)

質量分析値(E S I –MS) 511 ($M^+ + 23$)

化合物 154

2-({4-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセティック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.75–7.60 (9 H, m), 6.03 (1 H, q, $J=6.4$ Hz), 3.40–3.65 (2 H, m), 3.02 (2 H, bs), 2.40–2.55 (2 H, m), 1.10–1.46 (6 H, m)

質量分析値(E S I –MS) 497 ($M^+ + 23$)

化合物 155

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル}カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.74 (2 H, bs), 6.90–7.50 (6 H, m), 6.13 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 6.02 (1 H, bs), 4.60 (2 H, s), 2.24 (3 H, s), 1.50–1.70

(3 H, m)

質量分析値(E S I - M S) 387 ($M^+ - 1$)

化合物 156

メチル 3-({4-[4-({[1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.64 (2 H, bs), 6.80–7.40 (6 H, m), 6.06 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 5.99 (1 H, bs), 3.68 (2 H, s), 3.61 (3 H, s), 2.59–2.60 (2 H, m), 2.47–2.52 (2 H, m), 2.16 (3 H, s), 1.48–1.65 (3 H, m)

質量分析値(E S I - M S) 495 ($M^+ + 23$)

化合物 157

3-({4-[4-({[1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.62 (2 H, bs), 6.70–7.50 (6 H, m), 6.12 (1 H, bs), 6.05 (1 H, q, $J=6.4$ Hz), 3.67 (2 H, s), 2.48–2.65 (4 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.10 (2 H, s), 1.16–1.64 (3 H, m)

質量分析値(E S I - M S) 481 ($M^+ + 23$)

化合物 158

2-({3-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)-1-エタンスルフォニック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.90–8.20 (8 H, m), 6.00–6.20 (2 H, m), 4.43 (1 H, bs), 3.57 (2 H, s), 2.55–3.20 (4 H, m), 2.09 (3 H, s), 1.00–1.75 (3 H, m)

質量分析値(E S I -MS) 509, 511 ($M^+ + 1$)

化合物 159

3-({3-[4-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.00–7.90 (8H, m), 6.28 (1H, bs), 6.18 (1H, q, $J=6.4$ Hz), 3.67 (2H, s), 2.45–2.65 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.40–1.60 (3H, m)

質量分析値(E S I -MS) 473 ($M-1$) 497 ($M^+ + 23$)

化合物 160

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.71 (2H, bs), 6.90–7.50 (6H, m), 6.10 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.95 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 2.63 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.50–1.70 (3H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

質量分析値(E S I -MS) 401 ($M^+ - 1$)

化合物 161

2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.69 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.20–7.60 (7H, m), 6.32 (1H, bs), 6.10–6.20 (1H, m), 4.59 (2H, s), 2.24 (3H, s)

質量分析値(E S I -MS) 425 ($M^+ + 1$), 445, 447 ($M^+ + 23$)

化合物 162

メチル 3-{[4-(3-メチル-4-{[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}-5-イソキサゾリル)ベンジル]スルファニル}プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.75 (9H, m), 6.25 (1H, bs), 6.10–6.20 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.66–2.72 (2H, m), 2.53–2.59 (2H, m), 2.24 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 531, 532 ($\text{M}^+ + 23$)

化合物 163

3-{[4-(3-メチル-4-{[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}-5-イソキサゾリル)ベンジル]スルファニル}プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.75 (9H, m), 6.54 (1H, bs), 6.10–6.20 (1H, m), 3.72 (2H, s), 2.50–2.80 (4H, m), 2.23 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 493 ($\text{M}^+ - 1$)

化合物 164

2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エチル-4-イソキサゾリル} カルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00–7.75 (9H, m), 6.16–6.26 (1H, m), 6.00–6.12 (1H, m), 4.52 (2H, s), 2.57 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.21 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

質量分析値(ESI-MS) 437 ($\text{M}^+ - 1$)

化合物 165

メチル 3-({4-[3-エチル-4-({[1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.80–7.75 (8H, m),

6.06 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.90 (1H, bs), 3.68 (2H, s), 3.62 (3H, s), 2.54–2.65 (4H, m), 2.47–2.53 (2H, m), 1.30–1.65 (3H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 485 (M^+-1), 509 (M^++23)

化合物 166

メチル 3-([4-(3-エチル-4-([2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル)ベンジル]スルファニル)プロパノエート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.10–7.70 (9H, m), 6.20 (1H, bs), 6.00–6.13 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.46–2.64 (6H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 521 (M^+-1), 545 (M^++23)

化合物 167

3-([4-[3-エチル-4-([1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-5-イソキサゾリル]ベンジル]スルファニル)プロパノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.80–7.70 (8H, m), 6.05 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.94 (1H, bs), 3.69 (2H, s), 2.49–2.65 (6H, m), 1.25–1.70 (3H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

質量分析値(ESI-MS) 471 (M^+-1), 495 (M^++23)

化合物 168

エチル 2-([4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル]オキシ)アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75 (2H, bs), 7.25–7.55 (6H, m), 6.22 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 6.03 (1

H, b s), 4. 6 7 (2 H, s), 4. 2 4 (2 H, q, $J = 7. 2 \text{ Hz}$), 4. 1 2 (2 H, s), 2. 2 5 (3 H, s), 1. 4 0 – 1. 7 0 (3 H, m), 1. 3 0 (3 H, t, $J = 7. 2 \text{ Hz}$)

質量分析値(E S I – M S) 4 9 5 ($M^+ + 23$)

化合物 1 6 9

エチル 2-[[4-(3-メチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}-5-イソキサゾリル)ベンジル]オキシ}アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7. 6 5 – 7. 7 5 (2 H, m), 7. 2 0 – 7. 6 0 (7 H, m), 6. 4 4 (1 H, b s), 6. 1 0 – 6. 2 0 (1 H, m), 4. 6 6 (2 H, s), 4. 2 5 (2 H, q, $J = 7. 2 \text{ Hz}$), 4. 1 3 (2 H, s), 2. 2 3 (3 H, s), 1. 3 0 (3 H, t, $J = 7. 2 \text{ Hz}$)

質量分析値(E S I – M S) 4 9 1 ($M^+ - 1$)

実施例 1 7 0

ヒト型EDG-2発現HepG2細胞株の樹立

PCR(polymerase chain reaction)法により human brain cDNA library (Clontech Laboratories Inc., USA)からAnらの報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))に相当する約360bpのDNA断片を得た。全塩基配列をDNAシーケンサーにより決定しAnらの報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))と完全に一致していることを確認した。クローン化されたヒト型EDG-2をcDNAを動物発現用ベクターであるpEFneo (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 158 (1994))に導入し、ヒト型EDG-2発現プラスミドを得た。ヒト型EDG-2発現プラスミドを電気穿孔法によってHepG2細胞に導入した。導入後3~4日ごとに選択培地を交換しながら培養を継続し、出現したコロニーを得た。これらの細胞に対するLPAによるCa上昇作用、細胞増殖作用、 $[^3\text{H}]$ LPAの結合量などを調べて、ヒト型EDG-2を高発現している細胞株(ヒト型EDG-2/HepG2)を得、下記の実施例104、105における活性測定のために使用した。

実施例 171

細胞活性化作用(細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用)阻害活性の測定

ヒト型 EDG-2/HepG2 細胞を 0.1% BSA(bovine serum albumin)を含む HEPES buffer で洗浄したのち、0.1% BSA 含有 HEPES buffer に懸濁させた。蛍光指示薬である fura-2/AM(和光純薬)を添加して室温で 45 分間振とうすることにより細胞内に取り込ませた。細胞を洗浄したあと 0.1% BSA 含有 HEPES buffer に懸濁し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定を FDSS2000 (浜松ホトニクス)で行った。なお、被験化合物として、化合物 No.1~102 については実施例 1~102 によって得られたものを用いた。細胞懸濁液に被験物質を添加し、その後 LPA を添加して被験物質の LPA による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用阻害作用を検討した。被験物質を添加しない場合の LPA による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を 100%、添加する前を 0% とし、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を 50% 阻害する濃度 (IC_{50} 値) を求めた。 IC_{50} 値が低い化合物ほど LPA 受容体拮抗作用が高いことを示す。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物No.	IC ₅₀ (μ M)
化合物1	100
化合物2	30~100
化合物3	3
化合物4	3
化合物5	10~30
化合物6	10
化合物7	30
化合物8	3~10
化合物9	10~30
化合物10	100~
化合物11	10~30
化合物12	30~100
化合物13	30
化合物14	30~100
化合物15	30
化合物16	3~10
化合物17	3
化合物18	3
化合物19	3~10
化合物20	3
化合物21	3
化合物22	3~10
化合物23	10
化合物24	100
化合物25	30~100
化合物26	100
化合物27	30
化合物28	10~30
化合物29	10
化合物30	3~10
化合物31	10
化合物32	3
化合物33	3~10
化合物34	10
化合物35	3~10
化合物36	3~10
化合物37	30
化合物38	10
化合物39	10
化合物40	10
化合物41	3~10
化合物42	10
化合物43	3~10

化合物44	3
化合物45	3
化合物46	3~10
化合物47	1
化合物48	3~10
化合物49	10~30
化合物50	10~30
化合物51	10~30
化合物52	30
化合物53	30
化合物54	10~30
化合物55	3~10
化合物56	3~10
化合物57	3
化合物58	10
化合物59	3~10
化合物60	1~3
化合物61	3~10
化合物62	3
化合物63	30
化合物64	10~30
化合物65	10~30
化合物66	10
化合物67	3

表 1 のつづき

化合物No.	IC ₅₀ (μ M)
化合物68	3~10
化合物69	3~10
化合物70	1~3
化合物71	3
化合物72	10~30
化合物73	1~3
化合物74	1~3
化合物75	3~10
化合物76	1~3
化合物77	1~3
化合物78	30
化合物79	3
化合物80	1~3
化合物81	30~100
化合物82	10~30
化合物83	10
化合物84	3~10
化合物85	3~10
化合物86	1~3
化合物87	3
化合物88	3~10
化合物89	10~30
化合物90	10
化合物91	10~30
化合物92	10~30
化合物93	3~10
化合物94	30~100
化合物95	30~100
化合物96	30~100
化合物97	30~100
化合物98	30~100
化合物99	30~100
化合物100	30~100
化合物101	30~100
化合物102	30~100

表 1 のつづき

化合物No.	IC ₅₀ (μ M)
化合物103	10
化合物104	10~30
化合物105	10~30
化合物106	3~10
化合物107	3~10
化合物108	3~10
化合物109	10~30
化合物110	10~30
化合物111	10~30
化合物112	10~30
化合物113	10~30
化合物114	10~30
化合物115	1~3
化合物116	30~100
化合物117	3~10
化合物118	1~3
化合物119	3~10
化合物120	3~10
化合物121	3~10
化合物122	3~10
化合物123	3~10
化合物124	10~30
化合物125	10~30
化合物126	3~10
化合物127	3~10
化合物128	3~10
化合物129	3~10
化合物130	3~10
化合物131	3
化合物132	3
化合物133	10
化合物134	3~10
化合物135	3~10
化合物136	3~10
化合物137	3~10
化合物138	3~10
化合物139	10
化合物140	3~10
化合物141	3~10
化合物142	3~10
化合物143	3~10
化合物144	1~3
化合物145	3~10

化合物146	3~10
化合物147	3~10
化合物148	10~30
化合物149	10~30
化合物150	3
化合物151	3~10
化合物152	3~10
化合物153	3~10
化合物154	3~10
化合物155	3~10
化合物156	10
化合物157	3
化合物158	3~10
化合物159	3
化合物160	3~10
化合物161	3~10
化合物162	3~10
化合物163	3~10
化合物164	3~10
化合物165	3~10
化合物166	10
化合物167	3~10
化合物168	3~10
化合物169	3~10

上記の表1から明らかなように、試験した化合物のほとんどが IC_{50} 100 μ M以下であり、特に化合物No.3, 4, 6, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 103, 106~108, 115, 117~123, 126~147, 150~169は IC_{50} 10 μ M以下であり、LPA受容体拮抗作用が高いことがわかる。

実施例172

$[^3H]$ チミジン取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定

10%ウシ血清を含むDMEM(Dulbecco's modified eagle medium)に懸濁したヒト型EDG-2/HepG2細胞を96穴プレートに播種し、翌日無血清DMEMに交換した。24時間後にLPA含有あるいは不含DMEMに交換して16時間培養したのち $[^3H]$ チミジンを

添加した。 $[^3\text{H}]$ チミジン添加より8時間培養したのちにPBS(Phosphate-buffered saline)で細胞を洗浄し、細胞に取りこまれた $[^3\text{H}]$ チミジンをBetaplateフィルタカウンタシステム（アマシャムファルマシアバイオテク）によって測定した。LPA添加ウェルでの $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみとLPA非添加ウェルでの $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみの差をLPAによる $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみ促進分とした。被験化合物を添加しない場合の $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみ促進を100%とし、これを50%抑制する被験化合物の濃度(IC_{50})を求めた。被験化合物はLPA添加直前に添加した。その結果を表2に示す。

表2

化合物No.	増殖阻害 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
化合物4	1
化合物20	1
化合物32	1
化合物47	0.3
化合物62	3
化合物67	1
化合物71	1

表 2 のつづき

化合物No.	増殖阻害IC ₅₀ (μ M)
化合物103	0.3
化合物104	3
化合物105	1
化合物106	1~3
化合物107	0.03~0.1
化合物108	0.1~0.3
化合物109	1~3
化合物110	0.3~1
化合物111	1~3
化合物112	0.3~1
化合物113	0.1~0.3
化合物114	0.3~1
化合物115	0.01~0.03
化合物116	0.3~1
化合物117	0.03~0.1
化合物118	0.1~0.3
化合物119	0.1~0.3
化合物120	0.1~0.3
化合物121	0.03~0.1
化合物122	0.1~0.3
化合物123	0.1~0.3
化合物124	0.1~0.3
化合物125	0.1~0.3
化合物126	0.01~0.03
化合物127	0.1~0.3
化合物128	0.1~0.3
化合物129	0.3~1
化合物130	0.3~1
化合物132	0.3~1
化合物133	0.1~0.3
化合物134	0.1~0.3
化合物135	0.1~0.3
化合物136	0.1~0.3
化合物137	0.1~0.3
化合物138	0.1~0.3
化合物139	0.03~0.1
化合物140	0.3~1
化合物141	0.3~1
化合物142	0.3
化合物143	0.1~0.3
化合物144	0.03~0.1
化合物145	0.3~1

化合物146	0.03~0.3
化合物147	0.03~0.1
化合物148	0.1~0.3
化合物149	0.03
化合物150	0.1~0.3
化合物151	0.1
化合物152	0.3
化合物153	0.3
化合物154	0.1~0.3
化合物156	0.3~1
化合物157	0.3~1
化合物158	1
化合物159	0.3
化合物161	1~3
化合物162	0.03~0.1
化合物163	0.03~0.1
化合物164	0.3~1
化合物165	0.1~0.3
化合物166	0.1
化合物167	0.03~0.1
化合物168	1
化合物169	1~3

上記の表 2 から明らかなように、本発明の化合物は細胞への [3 H]チミジンの取り込みを著しく阻害することがわかる。このことは本発明の化合物が細胞増殖阻害作用を有することを示すものである。表 2 に示される化合物は単なる代表例であり、表 1 に示す他の化合物も同様に [3 H]チミジンの取り込みを阻害する。

実施例 1 7 3

乳酸誘発末梢循環障害モデルに対する作用の評価

臨床上の閉塞性動脈硬化症 (ASO) をはじめとする末梢動脈閉塞症は共通して下肢に潰瘍ないし壊死をしばしば伴う慢性疾患であり、患部上流の動脈の血栓性閉塞により病変が悪化する。したがって、上記疾患に対する治療の目標は虚血症状の進行を抑え消失させることであり、そのために抗血小板薬や抗血液凝固薬がしばしば用いられる。リゾホスファチジン酸 (LPA) は活性化された血小板から放出されることが知られているので、本発明に係る化合物が上記疾患に対する治療効果を示すことは十分に期待できる。そこで、末梢動脈閉塞症の動物モデルとし

て用いられるラットの乳酸誘発末梢循環障害モデルに対し、本発明に係る化合物の一つであるID3016511（化合物115）を一例として選択して、該化合物を該モデルに連日投与し、その薬効について検討した。

試験には13週齢のウィスター系雄性ラットを1群10匹として使用した。ペントバルビタールナトリウム40 mg/kgの腹腔内投与麻酔下に背位に固定後、左大腿部を切開して大腿動脈内に5%乳酸溶液を0.1 ml投与した。乳酸投与部位に外科用接着剤を滴下して止血後、感染防止のためペニシリンG溶液を滴下して切開部を縫合した。白色粉末で水に難溶性の被験化合物ID3016511は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（0.5%CMC-Na）水溶液に懸濁させ、最高用量が60 mg/5 ml/kg (body weight)、低用量が20 mg/5 ml/kg (body weight)になるように被験液を調製した。溶媒および被験液は乳酸投与2時間前、その後1日2回7時間以上の間隔をあけて13日間反復経口投与した。なお、陽性対照物質としてチクロピジン（シグマ）を使用し、0.5%CMC-Na水溶液で300 mg/5 ml/kg (body weight)になるように調製した。陽性対照は乳酸投与3時間前に投与した後は、上記被験化合物と同様に1日2回ずつ13日間反復経口投与した。足肢病変進行度の観察は、乳酸投与3日後、7日後、および14日後に行ない、次の0～4の基準によりスコア化した。

（スコア）

- 0：病変なし
- 1：黒変が爪先部に限られる
- 2：黒変が指部におよぶ
- 3：指の壊死
- 4：指の脱落

各指毎にスコア付けを行い、各指のスコアの総和を病変指数とした。さらに障害が足趾部におよぶ場合は5ポイントを加えた。

本試験の結果を表3に示す。試験結果は平均 ± 標準誤差で表示した。対照群と被験物質群の有意差検定は、ノンパラメトリックなDunnetの検定を行なった。対照群と陽性対照物質群の有意差検定には、ノンパラメトリック検定法としてWilcoxon検定を行なった。対照群の病変指数は、乳酸投与後3日後で2.5 ± 0.5、

7日後で 4.3 ± 0.9 、14日後で 7.7 ± 1.5 を示した。ID3016511 20 mg/kgの14日間反復投与では、対照群と同程度の病変の進行が認められた。ID3016511 60 mg/kgの反復投与では、乳酸投与3日後より病変指数の抑制傾向を示し、乳酸投与14日後で病変指数を有意に抑制した。陽性対照物質であるチクロピジン300 mg/kgの単回投与では、乳酸投与3日後より病変指数を有意に抑制した。

以上の結果より、本発明に係る化合物ID3016511（化合物115）は60 mg/kgでは足肢病変の進行を抑制した。化合物115と構造的に類似の表1記載の他の化合物もまた同様の作用を示すと考えられる。

表3 ラットにおける乳酸誘発末梢循環障害に対するID3016511及びチクロピジン(ticlopidine)の効果

薬剤	用量 (mg/kg, 2回/日)	動物の 数	病変のスコア		
			乳酸注入後の日数		
			3	7	14
対照 ^{a)}		10	2.5 ± 0.5	4.3 ± 0.9	7.7 ± 1.5
ID3016511	20	10	2.6 ± 0.8	4.3 ± 1.0	6.9 ± 1.4
	60	10	1.1 ± 0.4	1.9 ± 0.5	$3.2 \pm 0.7^*$
チクロピジン ^{b)}	300	10	$0.4 \pm 0.2^{##}$	$1.2 \pm 0.4^{\#}$	$1.6 \pm 0.4^{##}$

a): 0.5% CMC-Na (5 mL/kg, p.o.)

b): チクロピジンは乳酸処理の3時間後に1回投与された。

各値は平均 \pm S.E.を示す。

*: 対照との有意差 ($P < 0.05$) (ノンパラメトリック Dunnett検定)

and ##: 対照との有意差 (各々 $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$) (Wilcoxon検定)

実施例174

BrdU取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定

無血清DMEMに懸濁したヒト脳腫瘍細胞 (U87MG) および卵巣癌細胞 (SKOV3) を96穴プレートに播種し、24時間後に化合物115およびLPA (3 μ M) を添加して16時間培養したのちBrdUを添加した。BrdU添加より3時間培養し、Cell

proliferation ELISA system (RPN250、Amersham LIFE SCIENCE) を用いて細胞に取りこまれたBrdUを450nmにおける吸光度で測定した。その結果を図2Aおよび図2Bに示す。

これらの図から明らかなように、化合物115は癌細胞の増殖を0.3 μ M以上の濃度で濃度依存的に抑制した。

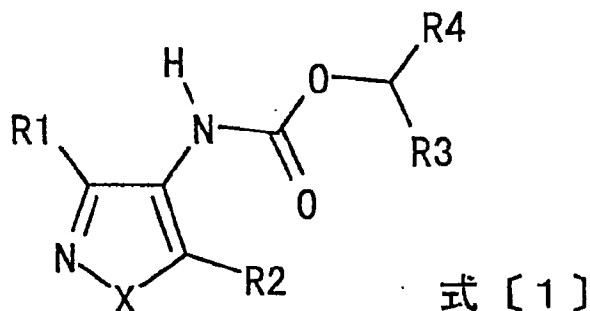
産業上の利用可能性

本発明はLPA受容体拮抗作用を有するアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩を含有してなる製剤を提供する。該製剤は経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神経障害などの予防・治療として優れた作用を示す。

上記において、本発明を具体例を挙げながら説明してきたが、本発明は、上記の実施例に限定されることなく添付の請求の範囲に記載される本発明の思想および範囲を逸脱しない限り、均等の範囲内で変形および変更が可能であると理解されるべきである。さらにまた、本明細書中で引用された種々の文献(特許および特許出願を含む。)は、その全体を本明細書に参照として含めるものとする。

請 求 の 範 囲

1. 一般式〔1〕



〔式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表し；

R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；

Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。〕

で表される化合物またはその塩。

2. R1が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(I)ハロゲン原子、

(II) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8) モノー又はジールキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキルー又はアリールスルホニルアミノ基、(18) アルキルー又はアリールウレイド基、(19)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(20)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(21)カルボキシル基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25) 環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または芳香族複素環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

3. R1が、(I) ハロゲン原子、

(II) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8) モノー又はジールキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリール

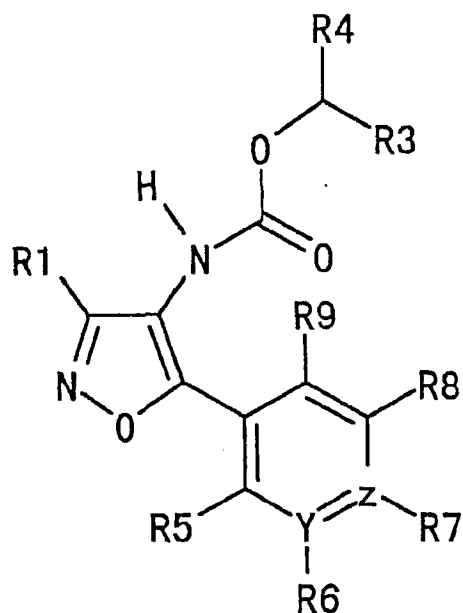
ルスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(18)アルキル-又はアリール-ウレイド基、(19)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(20)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(21)カルボキシル基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリール-ウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または芳香族複素環であり；

R₂が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

4. Xが酸素原子である、請求項2または3記載の化合物またはその塩。

5. 一般式〔2〕



式 [2]

[式中、R1、R3およびR4は上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、(III)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジールキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリアルオキシ基、(11)アリアルチオ基、(12)アリアルスルフィニル基、(13)アリアルスルホニル基、(14)アリアルアミノ基、(15)アルキルー又はアリアルスルホニルアミノ基、(16)アルキルー又はアリアルウレイド基、(17)アルキルオキシー又はアリアルオキシカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノー又はアリアルアミノカルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリアル基、(VII)アリアルオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリアルアミノ基、(XVI)アルキル又はアリアルスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリアルウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリアルオキシカルボニルアミノ基、

(XIX) アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。]

で表される、請求項2記載の化合物またはその塩。

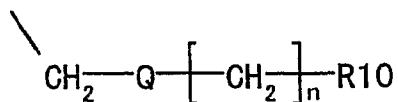
6. R1が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(VIX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

YおよびZが炭素原子であり；

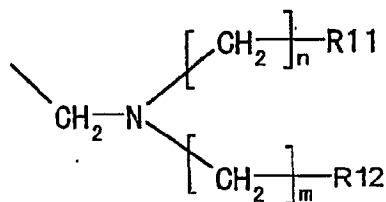
R6およびR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕



式〔3〕

[式中、nは0～5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、および複素環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式〔4〕

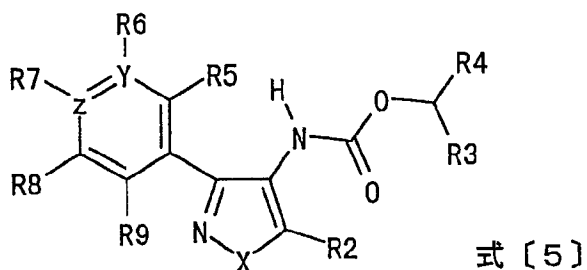


式〔4〕

[式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって窒素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。]で表される基である、請求項5記載の化合物またはその塩。

7. 一般式〔5〕



〔式中、R2、R3およびR4は、上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、(III)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジールキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキルー又はアリールスルホニルアミノ基、(16)アルキルー又はアリールウレイド基、(17)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カル

ボキシシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。]

で表される、請求項3記載の化合物またはその塩。

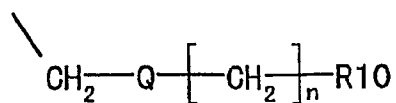
8. R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(VIX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジールキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

YおよびZがそれぞれ独立に、炭素原子であり；

R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕

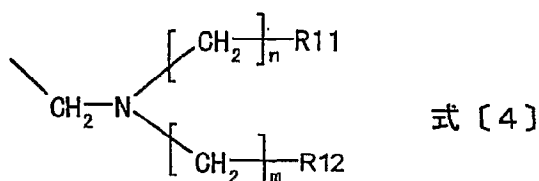


式〔3〕

[式中、nは0～5であり；

Qは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジールキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、および複素環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式〔4〕



[式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジールキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって窒素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。]で表される基である、請求項7記載の化合物またはその塩。

9. R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(VIII)アシルアミノ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジールキルアミ

ノ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基および(XXV)環状アミノ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である、請求項5～8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10. R4が、無置換フェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニルあるいは2-フルオロフェニルである、請求項5～8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

11. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリゾホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗剤。

12. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞増殖性疾患の治療剤または予防剤。

13. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

14. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する腎疾患の治療剤または予防剤。

15. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤。

16. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤。

17. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

図 1 (A)

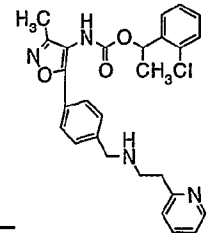
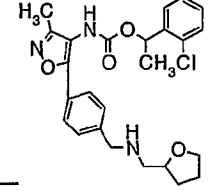
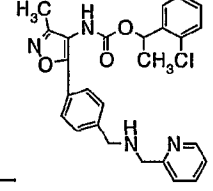
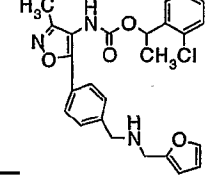
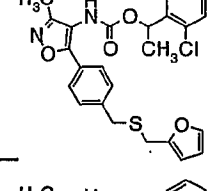
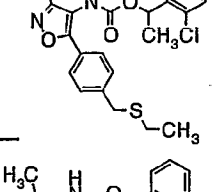
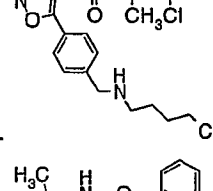
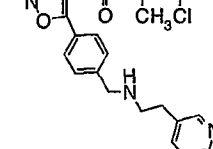
化合物103	
化合物104	
化合物105	
化合物106	
化合物107	
化合物108	
化合物109	
化合物110	

図 1 (B)

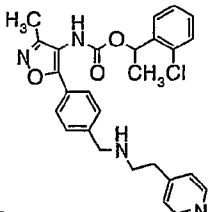
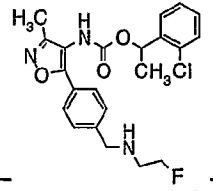
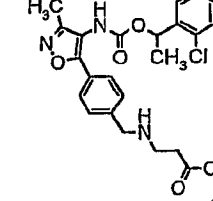
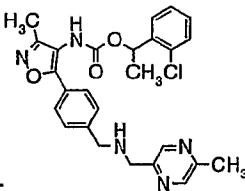
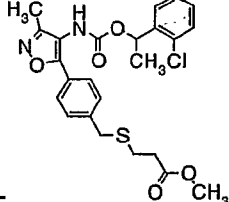
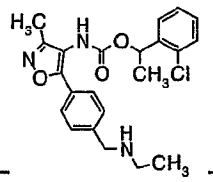
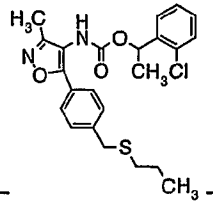
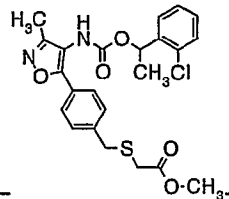
化合物111	
化合物112	
化合物113	
化合物114	
化合物115	
化合物116	
化合物117	
化合物118	

図 1 (C)

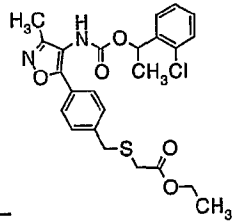
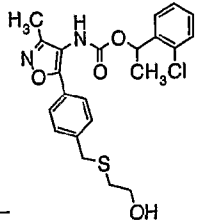
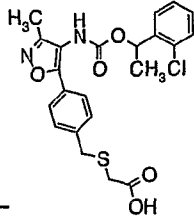
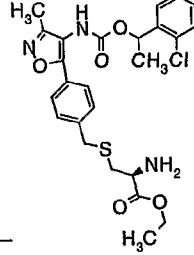
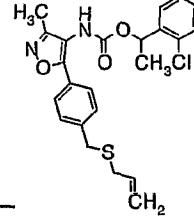
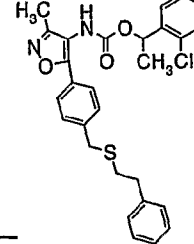
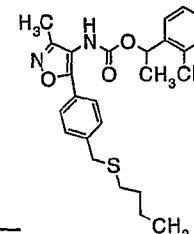
化合物119	
化合物120	
化合物121	
化合物122	
化合物123	
化合物124	
化合物125	

図 1 (D)

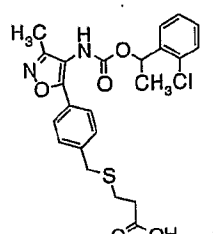
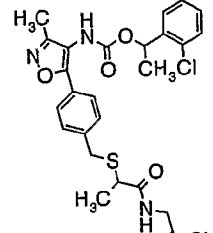
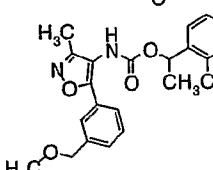
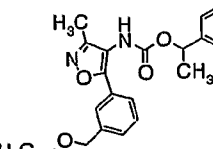
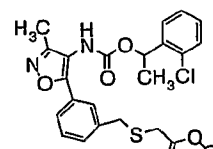
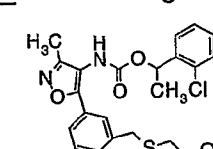
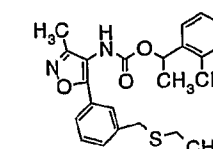
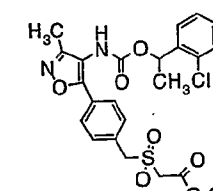
化合物126	
化合物127	
化合物128	
化合物129	
化合物130	
化合物131	
化合物132	
化合物133	

図 1 (E)

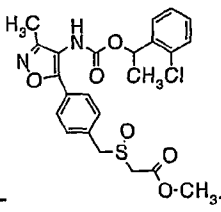
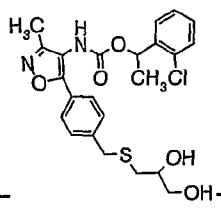
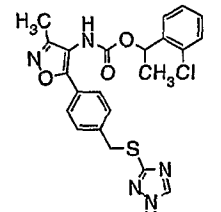
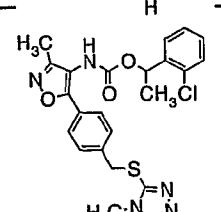
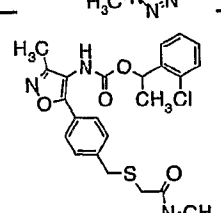
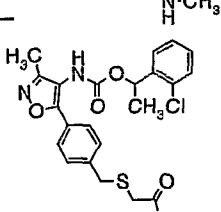
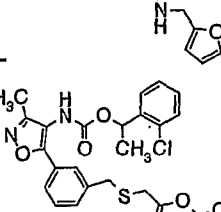
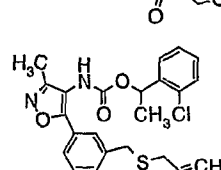
化合物134	
化合物135	
化合物136	
化合物137	
化合物138	
化合物139	
化合物140	
化合物141	

図 1 (F)

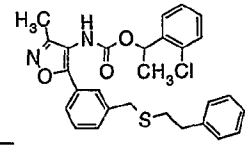
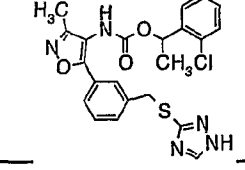
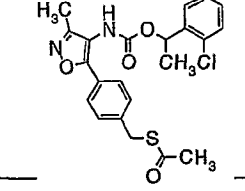
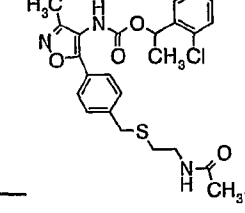
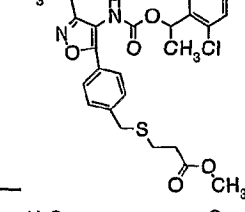
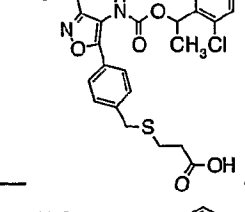
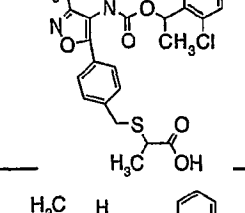
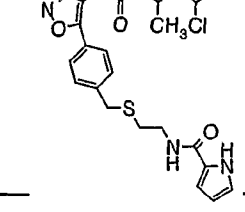
化合物142	
化合物143	
化合物144	
化合物145	
化合物146	
化合物147	
化合物148	
化合物149	

図 1 (G)

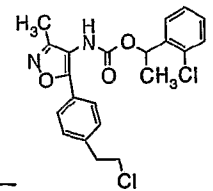
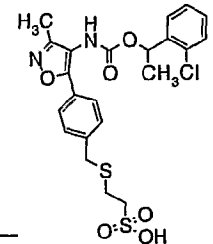
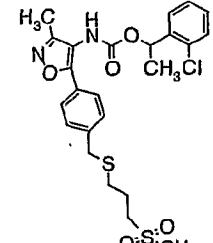
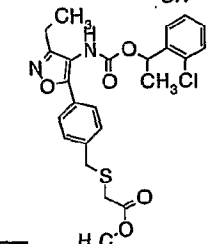
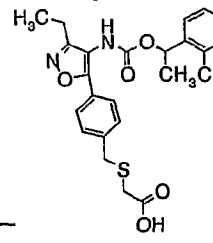
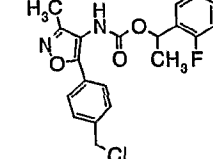
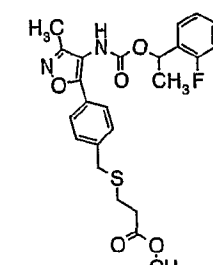
化合物150	
化合物151	
化合物152	
化合物153	
化合物154	
化合物155	
化合物156	

図 1 (H)

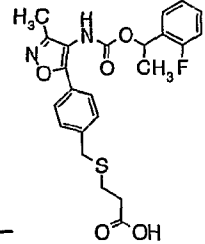
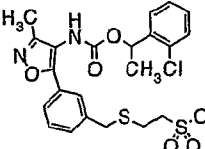
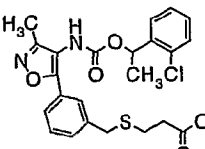
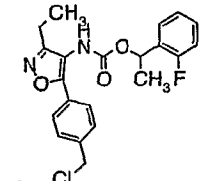
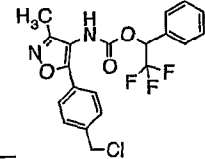
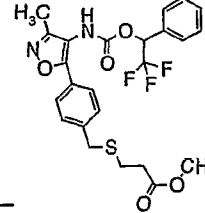
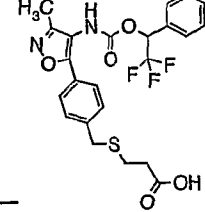
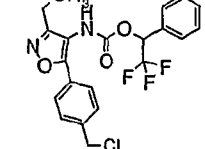
化合物157	
化合物158	
化合物159	
化合物160	
化合物161	
化合物162	
化合物163	
化合物164	

図 1 (I)

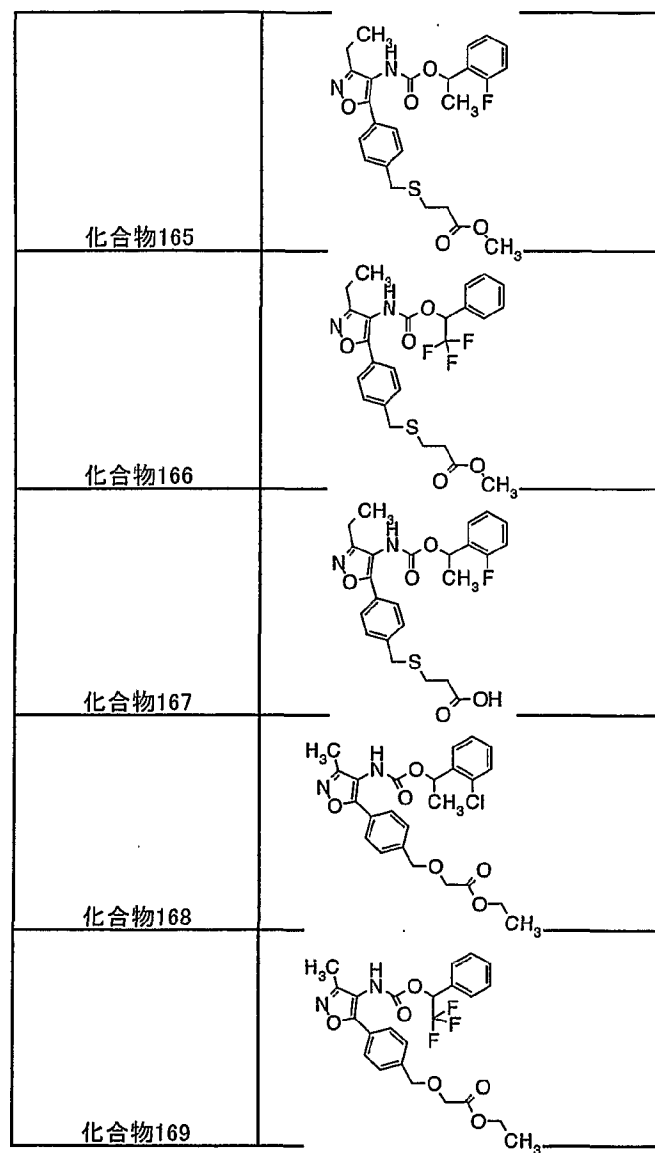


図 2 (A)

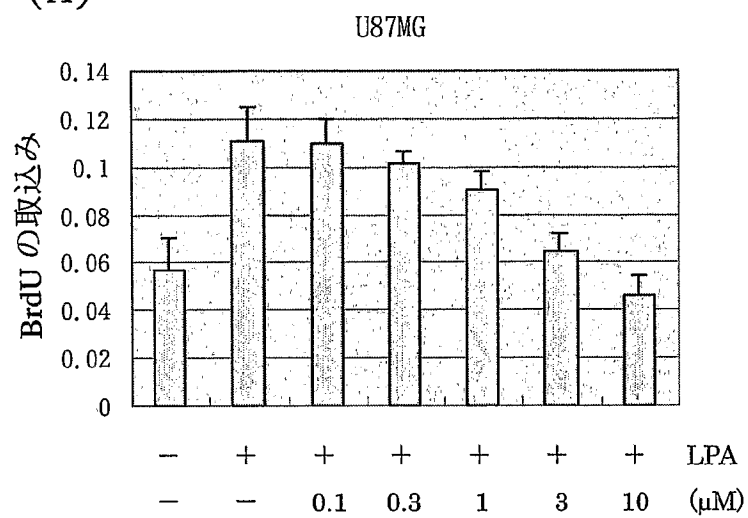
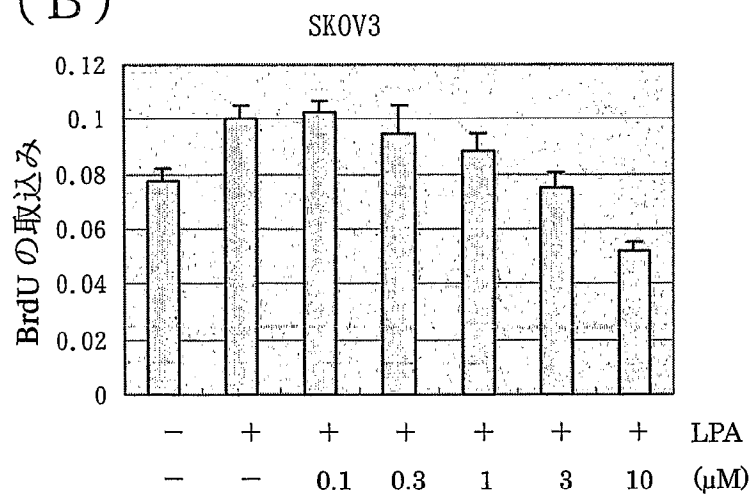


図 2 (B)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10,
A61K31/422, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497,
A61P43/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10,
A61K31/422, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497,
A61P43/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Pharmazie, 49(10), 727-9, (1994)	1-10
A	WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK), 25 June, 1998 (25.06.98) & AU, 9853285, A	11-17
A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA), 18 May, 1995 (18.05.95) & AU, 9510907, A & EP, 728003, A & US, 5856331, A	11-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 May, 2001 (09.05.01)

Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/42 2, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9 /10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/42 2, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9 /10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Pharmazie, 49(10), 727-9, (1994)	1-10
A	WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK) 25. 6月. 1998 (25. 06. 98) & AU, 9853285, A	11-17
A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA) 18. 5月. 1995 (18. 05. 95) & AU, 9510907, A & EP, 728003, A & US, 5856331, A	11-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 05. 01	国際調査報告の発送日 22.05.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	